

Aus dem Zentrum für Anatomie und Cytobiologie der
Universität Marburg
- Abteilung für Reproduktionsbiologie -
(Prof. Dr. med. G. Aumüller)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
MORPHOLOGIE DER APOKRINEN SEKRETION
IN DER PROSTATA DORSALIS DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

EMMERICH BRAISZ

aus Frauenholz

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Zentrum für Anatomie und Cytobiologie der
Universität Marburg
- Abteilung für Reproduktionsbiologie -
(Prof. Dr. med. G. Aumüller)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
MORPHOLOGIE DER APOKRINEN SEKRETION
IN DER PROSTATA DORSALIS DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

EMMERICH BRAISZ

aus Frauenholz

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 14.07.1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. G. Aumüller
Correferent: Prof. Dr. med. H. F. Kern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
a) Histologische und feinstrukturelle Untersuchungen zum Bau und zum Sekretionsmodus der menschlichen Prostata	1
b) Apokrine Sekretion in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen	3
c) Fragestellung	4
II. Material und Methoden	6
a) Tiere	6
b) Experimentelle Gruppen	6
c) Fixierung	7
d) Inkubationen	8
e) Sekundärfixierung, Kontrastierung, Entwässerung, Intermedium und Einbettung	10
f) Schneiden, Phasenkontrastmikroskopie, Elektronenmikroskopie	11
g) EM-Autoradiographie	12
h) Gefrierätzung	14
i) Verwendete Geräte und Reagentien	14
j) Abkürzungen	15
III. Befunde	16
a) Feinstruktur der Prostata dorsalis unter Normalbedingungen	16
b) Sekretionsmodus der Hauptzellen der dorsalen Prostata	19
c) In-vitro-Untersuchungen über den Einbau von radioaktiv markiertem Leucin in die sekretorischen Proteine der dorsalen Prostata	21
d) Markierungsmuster des luminalen Sekrets zwei Stunden nach Pulse-Markierung mit ^3H -Leucin	21

e) Feinstruktur des Epithels der Prostata dorsalis der Ratte drei Tage nach Kastration	22
f) Feinstruktur des Epithels der Prostata dorsalis der Ratte nach 21-tägiger Behandlung mit Lisurid	24
IV. Diskussion	29
a) Feinstruktur der dorsalen Prostata der Ratte	29
b) Feinstruktur der dorsalen Rattenprostata nach Kastration	31
c) Feinstruktur der dorsalen Prostata der Ratte unter Prolaktinmangelbedingungen	32
d) Der Mechanismus der apokrinen Sekretion der dorsalen Prostataepithelzellen unter Normalbedingungen	33
e) Experimentelle Eingriffe in den Ablauf der apokrinen Sekretion der dorsalen Prostataepithelzellen	36
V. Zusammenfassung	39
VI. Abbildungen	41
VII. Literaturverzeichnis	74

I. Einleitung

a) Histologische und feinstrukturelle Untersuchungen zum Bau und zum Sekretionsmodus der menschlichen Prostata

Die menschliche Prostata enthält ungefähr 30-50 (STIEVE, 1930) oder 50-70 (v. EBNER, 1902) kleine, zusammengesetzte, tubulo-alveoläre Drüsen, die mit 16-32 Ausführungsgängen unabhängig voneinander in die Urethra beiderseits des Colliculus seminalis münden (ADRION, 1922; ASCHOFF, 1922/23). Unmittelbar unterhalb des Urethralepithels finden sich kurze glanduläre Aussackungen oder Gänge, die periurethralen oder submukösen Drüsen. Die Prostatadrüsen der lateralen Prostataanteile haben häufig einen halbkreisförmigen Verlauf, beginnen anterolateral und laufen dann bogenförmig in Richtung auf die Urethra zu (v. HAYEK, 1969). Da die Endstücke der Drüsen häufig enger als die Ausführungsgänge sind und große Aussackungen mit engen, verzweigten Röhren alternieren, wird die Kontur eines Drüsenbäumchens außerordentlich unregelmäßig. Gewöhnlich findet man in den zystischen Aushöhlungen verzweigte Papillen oder Bindegewebsfalten, die weit in das Lumen hineinragen (STIEVE, 1930; BARGMANN, 1977; BUCHER, 1977; BLOOM und FAWCETT, 1975).

Das Epithel der Prostatadrüsen ist hochzylindrisch, kubisch oder auch niedrig. Die Zellhöhe hängt vielleicht vom sekretorischen Zyklus der Einzelzelle und dem Durchmesser des Acinus ab (RÖHLICH, 1938). Gewöhnlich ist das Epithel zweireihig und besteht aus Basal- und sekretorischen Hauptzellen (LANGERHANS, 1875; STILLING, 1884; EBERTH, 1904; STIEVE, 1930; FERNER und ZAKI, 1969). Manchmal erscheint es mehrschichtig (RÖHLICH, 1938) oder einschichtig. Allerdings hängt dies von der Höhe der Zellen und der Richtung der Schnittebene ab.

Die Zytologie des menschlichen Prostataepithels ist äußerst komplex wegen seiner Altersabhängigkeit (LEUTERT und JAHN, 1970;

JAHN et al., 1971; HARBITZ, 1973), der hormonellen Situation und des Sekretionszyklus der einzelnen Zelle (STIEVE, 1930; RÖHLICH, 1938; GRASSO, 1953).

Die Feinstruktur der normalen Prostataepithelzellen wurde von BRANDES et al. (1964), FISHER und JEFFREY (1965), BRANDES (1966, 1974), BOREAU (1974), KIRCHHEIM et al. (1968, 1969 u. 1974), MAO et al. (1966 a, b), TAKAYASU und OKADA (1967), FISHER und SIERACKI (1970), SINHA et al. (1972, 1973, 1977), CLARK et al. (1973), BARTSCH et al. (1976) und KASTENDIECK (1977) untersucht. Ein Nachteil dieser Untersuchungen ist jedoch die Tatsache, daß die für die Elektronenmikroskopie verwendeten Gewebsanteile aus intakten Bezirken von Prostatadrüsen entnommen wurden, wenn das Organ wegen pathologischer Veränderungen entfernt werden mußte. Lediglich BARTSCH et al. (1976) konnten Nadelbiopsien von gesunden Freiwilligen entnehmen und elektronenmikroskopisch aufarbeiten.

KASTENDIECK (1977) unterscheidet fünf verschiedene Zelltypen des Prostataepithels. Typ 1 ist die Basalzelle, Typ 2 die unreife, nicht sekretorische Drüsenzelle, Typ 3 die reife, sekretorische Drüsenzelle, Typ 4 die nicht sezernierende, leicht prädegenerative Drüsenzelle, Typ 5 die degenerierende Drüsenzelle.

Nach AUMÜLLER (1978) enthalten die meisten Drüsenacini hochzylindrische bis niedrig kubische Zellen, die einen heterochromatinreichen Kern besitzen. Der Hauptteil des Zytoplasmas wird von leeren Vakuolen unterschiedlicher Größe eingenommen, außerdem kommen Fetttropfen und Autophagosomen mit unterschiedlichem Inhalt vor. Die verhältnismäßig spärlich vorhandenen Mitochondrien sind klein, das rauhe endoplasmatische Retikulum ist dilatiert oder vesikulär umgeformt und der Golgi-Apparat ist ausgesprochen unbedeutend. Die sekretorischen Vakuolen sind außerordentlich polymorph und füllen den gesamten apikalen Zellbereich aus. Exozytose ist allerdings selten an der apikalen Zellmembran, welche mit Mikrovilli bestückt ist, zu sehen. Obwohl der Sekretionsmechanismus für den überwiegenden Teil des

sekretorischen Materials als merokrin anzusehen ist, wurde bereits lichtmikroskopisch (RÖHLICH, 1938) und elektronenmikroskopisch (BRANDES, 1974; KASTENDIECK, 1977) ein apokriner Sekretionsmechanismus beschrieben. Da es sich bei dem untersuchten Material jedoch um immersionsfixiertes Material handelte, ist hierbei eine Artefakt-Bildung nicht auszuschließen, ja sogar sehr wahrscheinlich.

b) Apokrine Sekretion in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen

Zahlreiche ältere lichtmikroskopische Arbeiten (STIEVE, 1930; RÖHLICH, 1938; GRASSO, 1953) beschreiben apokrine Sekretion in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen zahlreicher Spezies: Nebenhoden, insbesondere aber auch Prostata und Bläschendrüse. Auch elektronenmikroskopisch finden sich zahlreiche Hinweise auf eine apokrine Sekretion, beispielsweise in den Ductuli efferentes des Bullen (WROBEL, 1972) oder der Prostata des Hundes (MASER et al., 1969). Besonders BRANDES (BRANDES und PORTELA, 1960; FRANKS und BARTON, 1960; BRANDES, 1966, 1974) hat sich für das regelmäßige Vorkommen der apokrinen Sekretion in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen eingesetzt. Nach BRANDES (1966) wird der Beginn der apokrinen Sekretion durch ein Kollabieren der Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum eingeleitet, wobei der Inhalt dieser Zisternen konzentriert wird und eine höhere Elektronendichte aufweist. Die Golgi-Bläschen erscheinen ebenfalls komprimiert und von höherer Elektronendichte und liegen in der Regel im gesamten apikalen Zellbereich. Der apikale Zellpol wird dann in ein Sekretbläschen umgeformt, das von der übrigen Zelle abgenabelt wird (sog. "pinching-off") und sich in das Lumen ergießt. Nach BRANDES (1966) kommt das Abstoßen der apikalen Zellportion auch in einer abrupteren Art und Weise zustande, bevor die Zellorganellen umgeformt sind. In solchen Fällen beschreibt BRANDES (1966) noch große Fragmente des Zytoplasmas mit gut erhaltenen strukturellen Details in den Sekretionsblasen. Nach BRANDES (1966) würde dies erklären, wie zahl-

reiche Enzyme, wie Transaminasen, Dehydrogenasen oder intermediäre Enzyme des Kohlenstoffmetabolismus, die im Seminalplasma des Menschen beschrieben wurden (MANN, 1964; MASER et al., 1969) dorthingelangen. Im Gegensatz zu diesen meist an immersionsfixiertem Material erhobenen Befunden haben NICANDER et al. (1974) versucht, apokrine Sekretion auch an perfusionsfixiertem Material darzustellen. Nach NICANDER et al. (1974), PLÖN und NICANDER (1976) und DAHL et al. (1973 a) scheint apokrine Sekretion bisher nur im Vorderlappen der Kaninchenprostata und in der dorsalen Prostata der Ratte bewiesen zu sein.

c) Fragestellung

Die merokrine Sekretion und ihre Regulationsmechanismen sind durch die Schule von PALADE (siehe PALADE, 1975; JAMIESON und PALADE, 1967 a, b; KERN et al., 1970 ff, siehe BIEGER, 1977) bestens belegt. Hingegen fehlen gründliche experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und den Ablauf der apokrinen Sekretion (BLOOM und FAWCETT, 1975). Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es daher, an einem Organ wie der dorsalen Prostata der Ratte, bei dem auch nach Perfusionsfixation apokrine Sekretion beschrieben worden ist, den Vorgang näher zu analysieren und durch geeignete experimentelle Bedingungen die zugrunde liegenden Regulationsmechanismen zu untersuchen. DAHL et al. (1973 a) haben als erste eine genauere Analyse dieses Organs nach Perfusionsfixation vorgenommen. Sie fanden apikale Blasen in der überwiegenden Zahl der Drüsenlumina auch nach Perfusionsfixierung. Nach diesen Autoren enthält das apikale Kompartiment der Zellen einen gut entwickelten Golgi-Apparat, Lysosomen und Residualkörper verschiedener Bauweise, wogegen typische Sekretgranula fehlen. Allerdings finden sich regelmäßig Vakuolen mit einem feingranulären Inhalt. Eine Besonderheit dieses Organs ist die ausgesprochen starke Dilatation des rauen endoplasmatischen Retikulum und das Auftreten von Kerneinschlüssen nach Kastration (DAHL et al., 1976). Aus diesem Grunde erscheint die Prostata dorsalis der Ratte als geeignetes Modell, um die folgenden Fragen zu klären:

1. Gibt es eine apokrine Sekretion?
2. Auf welche Art erfolgt die apokrine Sekretabgabe, insbesondere wie ist das Membranverhalten der apikalen Sekretblasen?
3. Läßt sich der Vorgang der apokrinen Sekretion durch experimentelle Maßnahmen wie zum Beispiel Hormonentzug oder Stimulation mit Pharmaka beeinflussen?
4. Wie ist der zeitliche Ablauf der Proteinbiosynthese in dieser Drüse bzw. werden neue synthetisierte Proteine durch apokrine Sekretion in der Prostata dorsalis der Ratte an das Drüsensekret abgegeben?

II. Material und Methoden

a) Tiere

Für unsere Versuche verwandten wir ausgewachsene, geschlechtsreife, männliche WISTAR-Ratten mit einem Gewicht zwischen 250 und 300 g, die mit einer käuflichen Standard-Diät (Fa. Altromin) und normalem Leitungswasser - beides ad libitum - ernährt wurden.

b) Experimentelle Gruppen

Licht- und elektronenmikroskopisch untersucht wurde die Prostata dorsalis der Ratte.

1. Bei unbehandelten, normalen Kontrolltieren. Hierzu wurden die Versuchstiere mit Äther narkotisiert, anschließend laparotomiert und nach intraaortaler, orthograde Perfusionsfixation die akzessorischen Geschlechtsdrüsen entnommen.
2. Drei Tage nach erfolgter Kastration. Hierbei wurde unter Äther-Narkose das Skrotum inzidiert und nach Ligatur von Ductus deferens samt zugehörigem Gefäßband beide Hoden und Nebenhoden entfernt. Die Operationswunde wurde anschließend mit Nebacetin^R-Puder (Fa. Byk Gulden) behandelt und mittels Wundklammern (Michel BN 512, Fa. Aesculap) verschlossen. Drei Tage nach dieser Orchidektomie wurden die Tiere erneut mit Äther anästhesiert und die akzessorischen Geschlechtsdrüsen nach intraaortaler Perfusionsfixation entnommen.
3. Nach 21-tägiger Behandlung mit Lisurid. Hierzu wurden 250 µg Lisuridhydrogenmaleat (Dr. Gräf, Abt. f. Endokrinopharmakologie, Schering AG, Berlin) pro ml Sesam-Öl (Fa. Mainland Pharmazeut. Fabrik GmbH) gelöst. Von dieser

Lösung wurde den Versuchstieren 21 Tage lang je 0,1 ml (= 25 µg/die) subkutan in die Nackenregion gespritzt. Danach wurden die Tiere mit Äther narkotisiert und nach intraaortaler Perfusionsfixation die akzessorischen Geschlechtsdrüsen entnommen.

c) Fixierung

Die Fixierung erfolgte bei den in-vivo-Versuchen durch Perfusionsfixation (FORSSMANN et al., 1967). Hierzu wurden die Tiere durch Inhalieren von Äther narkotisiert, laparotomiert und die Aorta abdominalis präparatorisch dargestellt. Nach doppelter Umschlingung der Aorta distal des Abgangs der Nierenarterien wurde das Gefäßlumen mit einer kleinen Präparationsschere tangential partiell eröffnet und ein Polyäthylen-Katheter (PE 160) eingeführt, in den vorher Heparin instilliert worden war, und bis kurz vor die Aortenbifurkation vorgeschoben. Anschließend wurde die Aorta abdominalis proximal ligiert und distal der Katheter durch einen Knoten gesichert, die Vena cava inferior durch einen Scherenschlag durchtrennt und mit der Perfusion begonnen.

Die Perfusion wurde in zwei Abschnitten durchgeführt:

1. Zuerst wurde eine durch einen Wassermantel gekühlte und mit Sauerstoff begaste Vorspüllösung über einen Zeitraum von ca. 5 min. und einer Menge von ca. 150 ml infundiert (Infusionsdruck ca. 80 cm H₂O). Diese Lösung hatte folgende Zusammensetzung: 2,5 % Paraformaldehyd in 0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,2 - 7,3) + 1 ml Heparin (= 5.000 USP-E) / 1.000 ml.
2. Anschließend wurde eine durch einen Wassermantel gekühlte Fixationslösung nach ITO und KARNOVSKY (1968) über 5 - 10 min. (ca. 200 ml) infundiert. Die Fixationslösung war dabei wie folgt zusammengesetzt: 2,5 % Paraformaldehyd, 2,5 % Glutaraldehyd und 0,05 % Pikrinsäure in 0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,2 - 7,3).

Nach Abschluß der Perfusion wurden die akzessorischen Geschlechtsdrüsen entnommen und bis zur weiteren Aufarbeitung im zuletzt verwandten Fixationsmedium aufbewahrt. Die Immersionsfixierung von in vitro inkubiertem Gewebe erfolgte ebenfalls im Gemisch nach ITO und KARNOVSKY (1968).

d) Inkubationen

1. Nachweis der membranständigen Transport-ATPase

Zum Nachweis der membranständigen $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -abhängigen Transport-ATPase bedienten wir uns der Methode nach ERNST (1975). Als Substrat für die ATPase diente Natrium-p-Nitrophenylphosphat, welches durch die ATPase hydrolysiert wird. Die freigewordene Phosphatgruppe wird an in der Inkubationslösung vorhandenes Sr^{++} zu Strontiumphosphat gebunden. Dieses relativ labile Phosphat wird später durch Zugabe von Bleinitrat ausgefällt, wobei sich - im Elektronenmikroskop einen guten Kontrast gebendes - Bleiphosphat bildet. Da die Aktivität der ATPase u. a. auch von der Anwesenheit von Magnesium und Kaliumionen abhängt, befanden sich Mg^{++} und K^+ als Chloridsalz im Inkubationsmedium.

Die Inkubation wurde an der durch Perfusion fixierten Prostata dorsalis der Ratte durchgeführt. Hierzu wurde von den entnommenen akzessorischen Geschlechtsdrüsen die Prostata dorsalis sorgfältig herauspräpariert, auf ein Filterpapier gelegt und in 10 % Agar Agar eingebettet. Anschließend wurde der eingebettete Gewebsblock mit einem McIlwain Tissue Chopper in 50 μ dicke Scheibchen zerschnitten und das Gewebe dann mehrfach mit 0,1 M Tris-HCl-Puffer (pH 9,0) gespült. Daraufhin erfolgte eine einstündige Inkubation bei 37 C. Das Inkubationsmedium hatte dabei folgende Zusammensetzung: 0,3 % Natrium-p-Nitrophenylphosphat, 0,4 % Magnesiumchlorid, 0,1 % Kaliumchlorid und 0,3 % Strontiumchlorid gelöst in 0,1 M Tris-HCl-Puffer (pH 9,0).

Nach Abschluß der Inkubation wurde dreimal mit Tris-HCl-Puffer (pH 9,0) gespült und für weitere zwanzig Minuten 2 %-ige wässrige Bleinitrat-Lösung zugegeben, anschließend wieder dreimal mit 0,1 M Tris-HCl-Puffer sorgfältig gespült und die Osmierung, Entwässerung und Einbettung - wie unten beschrieben - durchgeführt.

Parallel zu der oben beschriebenen Inkubation wurden als Kontrollen substratfreie, Mg^{++} -freie sowie K^{+} -freie Inkubationen mitgeführt.

2. Nachweis der sauren Phosphatase

Zum Nachweis der sauren Phosphatase bedienten wir uns einer Modifikation der von HELMINEN und ERICSSON (1970) beschriebenen Methode. Als Substrat diente Na- β -Glycerophosphat, welches durch die saure Phosphatase hydrolysiert wird.

Die Inkubation wurde an perfusionsfixiertem Gewebe, das, wie oben geschildert, in 50 μ dicke Scheibchen geschnitten wurde, durchgeführt. Vor der Inkubation wurde das Gewebe dreimal mit 0,05 M Tris-HCl-Puffer (pH 5,0) gespült. Die Inkubationslösung wurde folgendermaßen hergestellt: 10 ml 1,25 %-ige Na- β -Glycerophosphat-Lösung wurde mit 10 ml 0,05 M Tris-HCl-Puffer (pH 5,0) und 10 ml Aqua dest. in einem Erlenmeyer-Kolben vermischt und anschließend fünf Minuten lang mit Argon begast, um gelöstes CO_2 zu verdrängen. Daraufhin wurde zu dieser Mischung tropfenweise 20 ml 0,2 %-iges Bleinitrat hinzugegeben.

Nach Abziehen der zuletzt verwandten Pufferlösung wurde diese Inkubationslösung auf die Gewebeproben gegeben und eine einstündige Inkubation bei 37 C angeschlossen. Hiernach wurde dreimal mit 0,05 M Tris-HCl-Puffer gespült und anschließend die Osmierung, Entwässerung und Einbettung - wie unten beschrieben - vorgenommen.

Parallel dazu führten wir zur Kontrolle eine Inkubation unter Zugabe von 10^{-4} M L-Tartat, einem spezifischen Inhibitor der sauren Phosphatase-Aktivität, durch.

e) Sekundärfixierung, Kontrastierung, Entwässerung, Inter-
medium und Einbettung

1. Sekundärfixierung

Nach abgeschlossener Inkubation wurden die Gewebeproben dreimal mit 0,1 M Cacodylat-Puffer (pH 7,2 - 7,3) gespült und anschließend eine Stunde lang in einem Gemisch aus gleichen Anteilen von 2 %-iger Osmiumsäure und 3 %-iger wässriger Kaliumhexacyanoferrat(II)-Lösung sekundärfixiert. Darauf folgte dreimaliges Spülen mit 0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,2 - 7,3) und Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe (s. u.).

2. Kontrastierung mit Uranylacetat

Die Gewebeproben, bei denen keine histochemische Reaktion durchgeführt worden war, wurden nach der Sekundärfixierung mit 2 %-iger Osmiumsäure und 3 %-iger Kaliumhexacyanoferrat(II)-Lösung dreimal mit 0,1 M Maleat-Puffer (pH 6,0) gespült und anschließend eine Stunde lang im Dunkeln mit 1 % Uranylacetat in 0,1 M Maleatpuffer kontrastiert. Nach Ablauf dieser Zeit wurde erneut dreimal mit 0,1 M Maleat-Puffer (pH 6,0) gespült und die Entwässerung - wie unten beschrieben - angeschlossen.

3. Entwässerung und Intermedium

Die Entwässerung wurde in aufsteigender Alkoholreihe wie folgt durchgeführt: Zunächst je 5 Minuten in 30 %-igem, 50 %-igem, 70 %-igem, 80 %-igem, 90 %-igem, 96 %-igem und absolutem Alkohol. Dann für 45 Minuten in absolutem und 2 x 20 Minuten in absolutem Alkohol. Anschließend folgte als Intermedium Propylenoxid, womit die Probenröhrchen 2 x 15 Minuten beschickt wurden und daran anschließend eine einstündige Infiltration mit einem Gemisch aus gleichen Anteilen von Propylenoxid und Epon-Gemisch, Hierauf wurde eine 12-stündige Infiltration mit reinem Epon-Gemisch angeschlossen.

4. Einbettung

Nach der 12-stündigen Infiltration konnte die eigentliche Einbettung vorgenommen werden. In vorher im Wärmeschrank getrocknete und markierte Gelantinekapseln (Parke and Davies, Nr. 1) wurde zunächst ein kleiner Vortropfen des Epon-Gemischs gebracht, in welchen das Gewebe sorgfältig eingebettet wurde, und die Kapsel anschließend bis zum Rand mit dem Epon-Gemisch nachgefüllt. Daraufhin erfolgte die Polymerisation bei 60°C im Wärmeschrank.

Das oben angeführte Epon-Gemisch wurde wie folgt angefertigt (LUFT, 1961):

Stammlösung A: 62 ml Epon 812
+ 100 ml Härter DDSA

Stammlösung B: 100 ml Epon 812
+ 89 ml Härter MNA

Beide Stammlösungen wurden ca. eine halbe Stunde lang gerührt und bis zur Weiterverwendung im Kühlschrank aufbewahrt. Das Stammgemisch wurde durch Mischen gleicher Anteile der Stammlösungen A und B hergestellt, wobei mehr Anteile von A eine weichere, mehr Anteile von B eine härtere Einbettung ergeben. Zur Infiltration (auch Propylenoxid-Epon-Infiltration) und zur Polymerisation wurde dem Stammgemisch 1,8 % Beschleuniger DMP 30 zugesetzt.

f) Schneiden, Phasenkontrastmikroskopie, Elektronen- mikroskopie

Nach erfolgter Polymerisation der Blöckchen bei 60°C wurde unter dem Stereo-Mikroskop (Wild M5) eine trapezförmige, ca. 1 mm hohe Fläche angetrimmt und Semidünnschnitte (Schnittdicke 0,5 - 1 µ) mit Glasmessern an einem Porter-Blum-Mikrotom angefertigt, auf gereinigte Objektträger aufgebracht und im Phasenkontrast-

mikroskop (Fa. Carl Zeiss) ausgewertet. Aus der großen Pyramide wurde an der interessierenden Blockstelle eine kleine Pyramide herausgetrimmt und erneut ein Semidünnschnitt zur Kontrolle angefertigt. War die gewünschte Stelle angetrimmt, wurden am Ultramikrotom (LKB III) mit einem Diamantmesser Ultradünnschnitte ($400 - 600 \text{ \AA}$) angefertigt und auf Formvar-befilmte 100 mesh Kupfernetze aufgefangen. Anschließend wurden die Netze zur Nachkontrastierung für 20 Minuten mit den Schnitten nach unten auf einen 1 %-igen Uranylacetat-Tropfen gelegt und darauf kurz in Aqua bidest. geschwenkt. Die nunmehr fertigen Schnitte wurden in einem Elektronenmikroskop des Typs Zeiss EM 9 ausgewertet.

g) EM-Autoradiographie

Um die Synthese von sekretorischen Proteinen in der Prostata dorsalis der Ratte verfolgen zu können, wurde ein in-vitro-Inkubationsversuch mit radioaktiv markiertem L-Leucin vorgenommen und das Gewebe später nach Durchführung einer Autoradiographie elektronenmikroskopisch untersucht.

Hierzu wurde eine männliche WISTAR-Ratte mit einem Gewicht von ca. 250 g in Äther-Narkose dekapitiert und durch die Karotiden entblutet. Anschließend erfolgte Laparotomie und Entnahme der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Die dorsale Prostata wurde herauspräpariert und mit einer Rasierklinge in kleine Quader von ca. 1 mm Kantenlänge zerteilt und die Gewebsteilchen sofort in eisgekühltes Inkubationsmedium überbracht und mit 95 % O_2 + 5 % CO_2 begast.

Das Inkubationsmedium war eine Krebs-Ringer-Hepes (KRH) - Lösung (pH 7,3), die bis auf L-Leucin vollständig mit L-Aminosäuren sowie mit 0,25 % Glukose substituiert war (BIEGER et al., 1977). Ein 25ml-Erlenmeyer-Kolben mit 5 ml substituiertem KRH-Medium + 100 $\mu\text{Ci } ^3\text{H-L-Leucin}$ wurde bei 0°C mit den Gewebeproben beschickt, wie zuvor begast und für 10 Minuten zur Äquilibrie-

rung im Eisbad belassen. Anschließend erfolgte die Pulse-Markierung für 7 Minuten bei 37°C. Nach dieser Zeit wurde der Inhalt des Erlenmeyerkolbens in einen Büchner-Trichter geschüttet und mit einem Überschuß von ^1H -L-Leucin-haltigem, warmem Chase-Medium gespült. Daran schloß sich die Chase-Inkubation bei 37°C in begastem ^1H -L-Leucin-haltigen KRH-Medium an. Zu einem Teil der Proben wurde nach 115-minütiger Inkubation für weitere 15 Minuten 500 μl 10^{-5} M Carbamylcholin gegeben, ein Parasympathomimetikum, welches einen zusätzlichen sekretorischen Reiz ausüben sollte. Bei den übrigen Proben wurde die Chase-Inkubation nach 120 Minuten beendet.

Am Ende jeder Inkubation wurden die Proben mit kaltem Chase-Medium gespült, unter kalter Fixierlösung (ITO und KARNOVSKY, 1968) in kleinere Partikel zerschnitten und anschließend in Fixierlösung (ITO und KARNOVSKY, 1968) 18 Stunden lang immersionsfixiert. Danach folgte dreimaliges Spülen mit 0,1 M Caco-dylatpuffer (pH 7,2 - 7,3) und Sekundärfixierung, Entwässerung, Einbettung und Schneiden wie oben beschrieben.

Die auf Formvar-befilmte 100 mesh Netze aufgefangenen Schnitte (400 - 600 Å) wurden auf mit doppelseitigem Klebeband versehene, saubere Objektträger aufgebracht und anschließend in der Dunkelkammer mittels einer Drahtschlinge mit 45°C warmer Ilford L 4 - Emulsion befilmt (CARO und VAN TUBERGEN, 1962). Die Aufbewahrung für 8-12 Wochen erfolgte zusammen mit Kieselgel als Trocknungsmittel in lichtdichten Boxen bei Kühlschranktemperatur.

Die Entwicklung der Autoradiographien wurde mit Kodak D-19 Entwickler vorgenommen, wobei die Temperatur des Entwicklers bei 20°C lag und die Entwicklungsdauer 4 Minuten betrug. Anschließend wurde in Aqua dest. zwischengewässert, mit Kodak F-5 Fixierer 5 Minuten lang fixiert und dreimal in Aqua dest. nachgewässert. Die fertig entwickelten Schnitte wurden wie oben beschrieben mit 1 %-igem Uranylacetat kontrastiert und im Zeiss EM 9 - Elektronenmikroskop ausgewertet.

h) Gefrierätzung

Zur Vorbereitung für die Gefrierbruchuntersuchungen (STEERE, 1973) wurde das Gewebe nach der Fixation für 20 Minuten in 20 % Glycerin in 0,9 %-iger NaCl-Lösung inkubiert. Kleine Gewebstückchen dieser Präparation wurden auf 3 mm Kupferobjektträger gebracht und sofort in flüssigem Freon 22 (gekühlt mit flüssigem Stickstoff) bei -150°C tiefgefroren. Die Proben wurden dann in der Balzers Hochvakuum Gefrierätzanlage BAF 30 bei einem Vakuum von größer als 2×10^{-6} Torr gebrochen und unter einem Winkel von 45° mit Platin und Kohle bedampft. Die Dicke der aufgedampften Schichten wurde mit einem Schwingquarz gemessen. Mit einer Platinschlinge wurde ein Tropfen von 0,5 % Kollodium in Amylacetat auf die Oberfläche der Repliken aufgebracht. Die so gewonnenen Repliken wurden in 5 %-igem Natriumhypochlorid gereinigt und auf Formvar-befilmte Kupfernetze aufgebracht. Zur Beseitigung des Kollodium-Films wurden die Kupfernetze mit den Repliken kurz in Amylacetat eingetaucht. Nach erfolgter Lufttrocknung wurden die Gefrierbruchrepliken im Elektronenmikroskop Zeiss EM 9 ausgewertet.

i) Verwendete Geräte und Reagentien

McIlwain Tissue Chopper

Herst. The Michle Laboratory Engineering
Co. Gomshall, Surrey, England

LKB Ultratome III

LKB-Produkte AB, Stockholm, Bromma 1,
Sweden

Porter-Blum Microtome

Herst. Ivan Sorvall, Inc. Norwalk,
Conn., USA

Stereo-Mikroskop Wild M 5

Herst. Heerebrugg, Switzerland

Phasenkontrastmikroskop

Carl Zeiss, West. Germany

Elektronenmikroskop

Zeiss EM 9, West. Germany

Die chemischen Substanzen stammten bis auf wenige Ausnahmen von der Fa. E. Merck, Darmstadt. Die L-Aminosäuren, Epon 812, Epon-Härter und -Beschleuniger bezogen wir von Serva-Feinbiochemica, Heidelberg, ^3H -L-Leucin von Amersham Buchler, Braunschweig.

j) Abkürzungen

CO_2	= Kohlendioxid
DDSA	= Epon-Härter Dodecenybernsteinsäureanhydrid
DMP 30	= Epon-Beschleuniger 2,4,6-Tri(dimethylamino-methyl)phenol
ER	= endoplasmatisches Retikulum
HEPES	= N-2-Hydroxyäthylpiperazin-2-äthansulfonsäure
K^+	= Kaliumionen
Mg^{++}	= Magnesiumionen
MNA	= Epon-Härter Endomethylen-tetrahydromethylphthal-säuranhydrid
Na^+	= Natriumionen
O_2	= Sauerstoff
Sr^{++}	= Strontiumionen

III. B e f u n d e

a) Feinstruktur der Prostata dorsalis unter Normal- bedingungen

Die Acini der Prostata dorsalis sind von glatter Muskulatur umgeben. Einzelne Acini sind über fibromuskuläre Hüllen zu einer Gesamtheit zusammengefaßt. Die muskuläre Hülle um jeden einzelnen Acinus besteht aus vier bis sechs Lagen von langgestreckten, flachen, glatten Muskelzellen und ist insgesamt 7-10 μ dick. Die Dicke der einzelnen glatten Muskelfaser schwankt zwischen 1,5 - 2 μ , die Länge zwischen 35 - 40 μ (Abb.1). Gegen das Epithel ist die Muskelhülle häufig durch Fibrozyten und kollagene Fasern sowie eine dünne Basalmembran abgegrenzt.

Das 12 - 15 μ hohe Epithel besteht aus Basal- und sekretorischen Hauptzellen. Sehr häufig sind Unterschiede in der sekretorischen Aktivität der sezernierenden Hauptzellen nachzuweisen. An Querschnitten durch die einzelnen Acini läßt sich nachweisen, daß diese sekretorischen Hauptzellen nicht kubisch bzw. zylindrisch, sondern eher polyedrisch geformt sind (Abb. 2). Die Breite der apikalen Zellmembran bzw. des maximalen Zelldurchmessers variiert erheblich. Durchschnittlich wurden apikal 6 μ , im Bereich des maximalen Zelldurchmessers aber bis zu 14 μ gemessen. Dies deutet darauf hin, daß die Zellen keine würfelförmige, sondern eher eine schifförmige Gestalt haben, wodurch im Flachschnitt das Bild eines Bienenwabennusters entsteht.

Neben dem Typ der sekretorischen Hauptzelle kommen die außerordentlich elektronendichten, flachen Basalzellen vor. Ihre Höhe liegt bei 2,5 - 3,5 μ , ihre maximale Breite erstreckt sich zwischen 10 - 14 μ . Der Kern ist entsprechend flach und linsenförmig mit einem maximalen Längsdurchmesser von 4 - 6 μ und einer Höhe von rund 1,5 μ (Abb. 3). Bei den Basalzellen lassen sich verschiedene Typen unterscheiden: zum einen der flache Typ mit den quergestellten, langgestreckten, linsenförmigen Kernen und dem flachgedrückten Zelleib, der nur wenige Mitochondrien und kurze

Membranprofile von rauhem endoplasmatischen Retikulum enthält, zum anderen kommen annähernd dreieckig gestaltete Zellen mit einem dreieckigen oder unregelmäßig geformten Zellkern vor (Abb. 4). Hier findet man einen schmalen Zytoplasmasaum, der den Zellkern umgibt. Im Zytoplasma finden sich wenige Mitochondrien, kurze Membranprofile von rauhem endoplasmatischen Retikulum und einzelne Dictyosomen eines Golgi-Apparates. Inkubationsversuche mit p-Nitrophenylphosphat haben ergeben, daß die basale und laterale Zellmembran dieser Basalzellen eine intensive Na^+ - K^+ -abhängige Transport-ATPase enthält.

Die polyedrischen Hauptzellen sind polar gebaut. Der 6 - 7 μ messende Zellkern liegt in der Regel basal. Er ist fast immer rundlich, enthält ein sehr stark aufgelockertes Chromatingerüst und einen kräftigen Nukleolus. Er ist umgeben von weitgestellten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum, die zwischen 0,1 - 1 μ weit sind. Das Muster dieser sehr weit gestellten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum ist außerordentlich unregelmäßig. Im gleichen Bereich finden sich außerdem Mitochondrien und sehr kleine Lysosomen (Abb. 5 a, b). Supranukleär liegt der ausgeprägte Golgi-Apparat, in dem einzelne rundliche kondensierende Vakuolen von ca. 0,4 - 0,8 μ Durchmesser zu sehen sind. Ausgesprochene Sekretgranula fehlen. Die apikale Zellmembran enthält einzelne, kurze, zwischen 0,5 - 0,7 μ messende Mikrovilli sowie gelegentlich Sekretblasen mit einem Durchmesser von 2 - 4 μ . Das Inventar an Zellorganellen ist bei den sekretorischen Hauptzellen ungleich stärker entwickelt als bei den Basalzellen. Neben den bereits geschilderten irregulären Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum und den kurzen, stummelförmigen Mitochondrien finden sich vorwiegend basal lokalisiert zahlreiche, sehr kleine Lysosomen mit einem Durchmesser von ca. 0,1 - 0,2 μ und mehr apikal gelegene größere Lysosomen mit einem Durchmesser von 0,8 - 0,9 μ , die eine kräftige Aktivität der sauren Phosphatase aufweisen (Abb. 5 b).

An Flachschnitten, die etwa in Höhe der Golgi-Region der sekretorischen Hauptzellen gelegt werden, finden sich charakteristische Membrandifferenzierungen dieser Zellen (Abb. 6, 7). Das

Grundmuster dieser Membrandifferenzierungen liegt darin, daß sich über eine variable Strecke bei benachbarten Zellen eine Zisterne des rauhen endoplasmatischen Retikulum vom Ektoplasma her unmittelbar an die äußere Zellmembran heranlegt. Grundsätzlich fehlt dabei der der äußeren Zellmembran zugewendeten Seite dieser Ergastoplasmalamelle der Besatz mit Ribosomen. Aber auch die dem Zellinneren zugewendete Seite der Ergastoplasmazisterne ist nur spärlich mit Ribosomen bedeckt. Auf Querschnitten entsteht dadurch das Bild einer aus sechs Untereinheiten bestehenden Membran. Die Breite dieser Membrandifferenzierungen kann zwischen $0,8 - 5,3 \mu$ schwanken. Bei den kürzeren Strecken ist die laterale Zellmembran dabei sehr häufig gestreckt, während bei den längeren Membrandifferenzierungen die laterale Zellmembran konkav oder konvex eingedellt erscheint. Von diesem geschilderten Grundtyp gibt es mehrere Varianten. Häufig findet man, daß die Ergastoplasmalamelle der einen Zelle außerordentlich komprimiert erscheint, während die der benachbarten Zelle bogenförmig gestaltet ist, wobei die Enden dieser Ergastoplasmalamelle bogenförmig in das Innere der Zelle hineinragen und gelegentlich auch dilatiert erscheinen. Eine andere Form besteht darin, daß die eine Ergastoplasmalamelle extrem kollabiert ist, während die andere Ergastoplasmalamelle sehr stark dilatiert ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß nicht nur in beiden benachbarten Zellen jeweils eine, sondern mehrere solcher Ergastoplasmalamellen aneinandergelegt erscheinen, so daß ein achtfacher bis zehnfacher Lamellenquerschnitt erscheint. An exakten Querschnitten durch diese Membrandifferenzierungen kann man erkennen, daß zwischen den beiden unmittelbar benachbarten lateralen Zellmembranen keine Zwischensubstanz vorhanden ist und auch keine weiteren Membrandifferenzierungen vorkommen.

Dies läßt sich ebenfalls an sogenannten Gefrierätzpräparaten feststellen. Bei exakten Querbrüchen durch benachbarte Zellen sieht man, daß an den Kantenflächen dieser Zellen ausgedehnte Interdigitationen vorhanden sind (Abb. 8), während die flach gebrochenen Zellwände selbst keine weiteren Differenzierungen aufweisen. Insbesondere fehlen gap-junctions oder tight-junctions.

Der Bezirk der apikalen tight-junctions der lateralen Plasmamembran benachbarter sekretorischer Hauptzellen ist ein sehr schmaler Abschnitt von etwa 0,5 - 1,7 μ Ausdehnung. Hier findet sich ein irreguläres Muster von bogenförmig ineinandergreifenden sog. ridges (Abb. 9), d. h. Serien von Membranpartikeln, die eine Verlötung der benachbarten Zellmembranen bedingen. An Querschnitten durch benachbarte sekretorische Hauptzellen lassen sich im apikalen Bereich häufig ein bis zwei wenig ausgeprägte Desmosomen feststellen. Wie aus allen anderen Fällen bekannt, lassen sich diese Desmosomen im Gefrierätzpräparat nicht darstellen. Die apikale Zellmembran der sekretorischen Hauptzellen besitzt einzelne, kurze, stummelförmige Mikrovilli von einer Länge von 0,5 - 0,7 μ .

Insgesamt weisen diese Zellen einen deutlichen polaren Bau auf. Im basalen Drittel liegen - wie geschildert - der große, runde, blasige Zellkern mit dem lockeren Chromatingerüst, umgeben von einer Schale von weitgestellten Zisternen von rauhem endoplasmatischen Retikulum sowie einzelnen stäbchenförmigen Mitochondrien vom Crista-Typ. Ganz basal liegen wenige Lysosomen. Supranukleär liegt der Golgi-Apparat, der besonders auf Querschnitten bzw. Flachschnitten in seiner ganzen Ausdehnung zu erfassen ist. Er ist dabei erheblich größer als der Golgi-Apparat etwa der sekretorischen Hauptzellen der ventralen Prostata oder der Bläschen-drüse. In der Regel handelt es sich hierbei um Stapel von fünf bis sieben Membranzisternen, die unterschiedlich weit gestellt sind. Eine deutliche Untergliederung in Lamellenstapel und Zisternen sowie Vesikel ist nicht immer zu trennen. Regelmäßig finden sich in der Peripherie des Golgi-Apparates kondensierende Vesikel, jedoch keine Sekretgranula. Andererseits findet man häufig eine große Anzahl von sog. coated vesicles. Das gesamte Zellareal ist durchsetzt von einer großen Anzahl von freien Ribosomen.

b) Sekretionsmodus der Hauptzellen der dorsalen Prostata

Wie bereits geschildert, fehlen in den sekretorischen Hauptzellen der dorsalen Rattenprostata jegliche Anzeichen von Sekretgranula.

Statt dessen findet man in der Golgi-Region eine große Anzahl von kondensierenden Vakuolen, die den gesamten, sehr ausgedehnten Golgi-Bereich durchsetzen (Abb. 10). Anzeichen für eine Verschmelzung dieser kondensierenden Vakuolen mit der apikalen Zellmembran fehlen indessen vollständig. Anstelle der gewohnten Sekretgranula, die nach dem merokrinen Extrusionsmechanismus entleert werden, findet man bei der dorsalen Prostata der Ratte unmittelbar oberhalb der apikalen Zellmembran gelegene, große, blasenförmige Gebilde mit einem Durchmesser von ca. 2 - 4 μ . Häufig findet man zwei oder drei dieser blasenförmigen Gebilde unmittelbar nebeneinanderliegend (Abb. 11), so daß sich ihre Wände gegenseitig einzudellen scheinen. Die begrenzende Membran ist nach dem klassischen Muster der Zellmembran aufgebaut. Der Inhalt dieser Sekretblasen ist durchweg dichter als das umgebende feinflockige Material des Lumens. Häufig scheint es an einzelnen Stellen zu kondensieren, wobei eine deutliche Abgrenzung der umgebenden Hüllmembranen verlorenggeht. An günstig geführten Schnitten sieht man von der Basis dieser blasenförmigen Gebilde eine Art Fuß oder Nabel zur apikalen Zellmembran herüberziehen (Abb. 12). Die unmittelbare Verbindung zwischen dem Ektoplasma und dieser Zellmembran besteht meistens im Ansatz eines Mikrovillus. Charakteristischerweise fehlen an jenen Zellen, die reichlich mit solchen apikalen Sekretblasen besetzt sind, die dichtgestellten, stummelförmigen Mikrovilli, wie sie an anderen Zellen häufig zu sehen sind. Aus geometrischen Gründen dürften diese dünnen, stummelförmigen Fortsätze nur außerordentlich selten zu sehen sein. Ohne Zweifel gehen die apikalen Sekretblasen aus den Mikrovilli hervor.

Um einen näheren Einblick in die Genese und die Form dieser Sekretblasen zu gewinnen, wurden Gefrierbruchpräparate untersucht. Hier zeigt sich, daß die Sekretblasen sehr dicht gelagert sind und daß ihr gegenseitiger Kontakt häufig zu einer unregelmäßigen Verformung benachbarter Blasen führt (Abb. 13). Grundsätzlich ist zu sagen, daß die Membranen dieser Sekretblasen vollständig glatt sind und im Partikelbesatz der E-face bzw. P-face der lateralen Zellmembran entsprechen. Der reguläre Bau dieser Vesikel dürfte darauf hindeuten, daß es sich bei diesen Sekretblasen

um echte Ausstülpungen der apikalen Zellmembran handelt. Um den physiologischen Mechanismus des Sekretionsvorganges in diese Blasen hinein zu verfolgen, wurden autoradiographische Untersuchungen vorgenommen.

c) In-vitro-Untersuchungen über den Einbau von radioaktiv markiertem Leucin in die sekretorischen Proteine der dorsalen Prostata

Da zunächst die Lebensfähigkeit bzw. Funktionsfähigkeit der Zellen unter in-vitro-Bedingungen untersucht werden mußten, wurde die Feinstruktur der Präparate nach zweistündiger Inkubation in vollsubstituiertem Medium untersucht. Es zeigte sich, daß in der Regel das Lumen stark kollabiert war, daß aber die Feinstruktur der Zellen ausgezeichnet erhalten geblieben war. Insbesondere zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen an der Konfiguration und der Menge des rauen endoplasmatischen Retikulum, an den Mitochondrien und dem Golgi-Apparat (Abb. 14). Allenfalls waren im Bereich des Golgi-Apparates vermehrt Vesikel nachweisbar, die kondensierenden Vakuolen waren leicht vergrößert und zeigten teilweise einen feinflockigen Inhalt. An der apikalen Zellmembran erschienen die typischen Sekretblasen, allerdings durch die beengten Raumverhältnisse des Lumens teilweise deformiert (Abb. 15). Die Mikrovilli waren wesentlich günstiger zu sehen als an nativen Schnitten. Sie entspringen häufig in Gruppen von drei bis fünf von einem gemeinsamen Sockel. An den Außenflächen der Gewebsblöcke fand sich präparativ bedingt vermehrt Zelldebris bzw. untergehende Zellen.

d) Markierungsmuster des luminalen Sekrets zwei Stunden nach Pulse-Markierung mit ^3H -Leucin

Zwei Stunden nach Pulse-Markierung und anschließender Chase-Inkubation findet sich eine bevorzugte Markierung der apikalen

Zellkompartimente und des luminalen Sekrets (Abb. 16 a, b). Daneben kommen allerdings geringe Markierungsdichten im Bereich des Interstitiums, speziell der glatten Muskulatur, vor. Da das Volumen der inkubierten Gewebsbröckchen etwas mehr als einen Kubikmillimeter betrug, ist mit erheblichen Diffusionsstrecken zu rechnen. Diese Diffusionsstrecken bedingen ein unterschiedliches Markierungsmuster verschiedener Zellareale. Damit erklärt sich die Tatsache, daß in einzelnen Partien auch die Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum noch markiert sind, während in anderen Zellen bevorzugt die Region des Golgi-Apparates bzw. der kondensierenden Vakuolen und das intraluminale Sekret markiert sind (Abb. 17 a, b). Von besonderer Bedeutung im Hinblick auf die Fragestellung jedoch ist die Tatsache, daß sowohl unter den Bedingungen der Basalsekretion als auch nach Stimulation der Sekretion mit $500 \mu\text{l } 10^{-5} \text{ M Carbamylcholin}$ beim intraluminalen Sekret nur die apikalen Sekretblasen markiert sind. Allerdings ist die Korndichte über diesen apikalen Sekretblasen nicht besonders ausgeprägt, d. h. es finden sich durchschnittlich ein bis vier Granula in diesen apokrinen Sekretblasen. Vergleichsstudien mit inkubiertem Gewebe aus der ventralen Prostata zeigen allerdings, daß hier das intraluminale Sekret durchweg homogen markiert ist. Dieser Befund deutet darauf hin, daß die Sekretabgabe in der dorsalen Prostata über die apikalen Sekretblasen erfolgt. Allerdings scheint der Proteingehalt dieser apikalen Sekretblasen vergleichsweise gering zu sein.

e) Feinstruktur des Epithels der Prostata dorsalis der Ratte
drei Tage nach Kastration

Drei Tage nach Kastration haben die Epithelzellen leicht an Höhe zugenommen und messen jetzt durchschnittlich $15 - 17 \mu$. Die Kerne hingegen sind etwas kleiner mit einem mittleren Durchmesser von $3 - 5 \mu$. Die apikale Zellbreite beträgt rund 8μ , die maximale Ausdehnung der Zelle etwa 12μ . Insgesamt scheint demnach eine gewisse Schwellung der Zellen eingetreten zu sein (Abb. 18). Am krassesten sind die regressiven Veränderungen nach Kastration

an der Konfiguration des rauhen endoplasmatischen Retikulum zu sehen (Abb. 19). Grundsätzlich ist zu sagen, daß die sehr weitgestellten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum geschwunden sind und an ihrer Stelle häufig vesikuläre oder rundliche Profile von Membranen zu sehen sind. Häufig finden sich auch elongierte Membranen, die zu Kreisformen bzw. Wirbelbildungen zusammengelagert sind (Abb. 20). Letztere finden sich häufig im unmittelbar supranukleären Bereich. Insgesamt hat die Menge des rauhen endoplasmatischen Retikulum drastisch abgenommen, die übriggebliebenen Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum sind durchweg schwächer mit Ribosomen besetzt als beim Normaltier. Die übrigen Zellorganellen entsprechen weitgehend denen der Kontrollen. So finden sich keine Veränderungen der Mitochondrien und auch der Golgi-Apparat ist weitgehend normal strukturiert. Verbunden mit den regressiven Veränderungen und Abbauvorgängen des rauhen endoplasmatischen Retikulum treten vermehrt größere Lysosomen auf (Abb. 21), sie messen bis zu $1,2 \mu$ und liegen gehäuft im mittleren und basalen Zellabschnitt. Auch die Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum, die an der Bildung der eigentümlichen Membrandifferenzierungen der lateralen Zellmembran beteiligt sind, fallen den regressiven Abbauvorgängen anheim. So ist die Ausdehnung dieser Membrandifferenzierungen auf $0,2 - 0,9 \mu$ reduziert, häufig finden sich nur kleine bläschenförmige Membranprofile von rauhem endoplasmatischem Retikulum an den benachbarten Plasmamembranen.

Entsprechend der Reduktion des rauhen endoplasmatischen Retikulum ist auch die apikale Zellmembran verändert. Die Zahl der Mikrovilli hat relativ zugenommen, hingegen finden sich kaum noch apikale Sekretblasen. An ihrer Stelle sieht man gelegentlich kleine, stummelförmig bis kolbenförmig aufgetriebene Mikrovilli, die über das Niveau des restlichen Mikrovillibesatzes hinausgehen. Im Lumen liegen die Reste früher gebildeter apokriner Sekretblasen. Ihre Membran ist größtenteils nicht mehr erkennbar, jedoch ist der Inhalt deutlich gegen den übrigen Lumeninhalt abgegrenzt, so daß die Konturen der ehemaligen Membranen zu bestimmen sind. Der Inhalt dieser Sekretblasen ist netzig bis feingranulär und scheint sich von zentral her aufzulösen, d. h. es treten im Innern dieser

apikalen Sekretkugelreste Auflösungserscheinungen auf, wobei das Sekretionsmaterial in der Struktur sich dem luminalen Sekret weitgehend angleicht. An manchen Stellen sieht man wie ausgestanzte "Löcher" im Sekret, hier scheint es sich ebenfalls um Reste apikaler Sekretionstätigkeit zu handeln. Die Basalzellen sind unverändert, besitzen jedoch keine ATPase-Aktivität mehr (Abb. 22).

f) Feinstruktur des Epithels der Prostata dorsalis der Ratte
nach 21-tägiger Behandlung mit Lisurid

Nach 21-tägiger Behandlung mit Lisurid sind die Serumprolaktinspiegel, gemessen mit Radioimmunoassay (Prof. Sturm, Frauenklinik), nahezu auf Null abgesunken. Die Feinstruktur der dorsalen Prostata hat sich in dieser Zeit charakteristisch verändert. Die Zellen haben deutlich an Höhe abgenommen, der Kern ist tiefer in das Zellinnere hinabgerückt und zeigt in der Regel Chromatinverklumpungen sowie Eindellungen der Kernmembran (Abb. 23). Er hat einen Durchmesser von 4 - 5 μ . Die Zelle mißt apikobasal 12 μ und in der Breite zwischen 5 - 6 μ . Auffällig ist ebenfalls die sehr deutliche Reduktion der Zahl der Basalzellen. Sie haben leicht an Höhe zugenommen, messen zwischen 4,5 und 5 μ und zeigen eine Tendenz, sich abzurunden, so daß sich eine Breite von 7,5 - 9 μ ergibt (Abb. 24). Entsprechend zeigt der Kern eine dreieckige bis ovale Gestalt mit einem Längsdurchmesser von 4,5 - 5 μ und einer Dicke von 2,5 - 3 μ . Veränderungen am Aufbau der Muskulatur sind nicht festzustellen.

Struktur und Verteilung der Zellorganellen der sekretorischen Hauptzellen weichen deutlich vom Normalbefund ab. Wie bereits dargestellt, sind die Kerne stärker basal getreten und zeigen eine rundliche bis sehr ausgeprägt irreguläre Form mit häufigen Einstülpungen oder leichten Eindellungen. Das Chromatin ist wandständig verdichtet und zeigt auch sonst vermehrt Heterochromatinanteile (Abb. 25). Der Nukleolus ist stellenweise sichtbar und erscheint kondensiert, er ist deutlich kleiner als bei den unbe-

handelten Tieren. Infranukleär liegt eine große Zahl an Lyso-somen, die teils den kleinen Lysosomen der Normaltiere entsprechen, teilweise aber auch eine erhebliche Größe erreichen können und dann 1,5 - 2,3 μ messen (Abb. 26, 27 a, b). Das rauhe endoplasmatische Retikulum in diesem Bereich ist stellenweise noch dilatiert, hat jedoch stärker unregelmäßige Konturen als bei dem Normaltier, auch ist die Zahl der dilatierten Zisternen deutlich geringer als beim Normaltier. Auffällig ist die geringe Anfärbbarkeit bzw. der geringere Membrankontrast der Mitochondrien, die stellenweise nur schwer zwischen den Lamellen des rauhen endoplasmatischen Retikulum festzustellen sind (Abb. 28). In anderen Fällen ist das rauhe endoplasmatische Retikulum nahezu vollständig kollabiert und bildet längere, teils auch bogig angeordnete Zisternen, die mit kolbenförmigen Auftreibungen endigen. Wirbelbildungen oder Vesikelbildungen werden dagegen kaum beobachtet. Im Gegensatz zu den Befunden nach Kastration ist der Golgi-Apparat nach Lisurid-Behandlung deutlich reduziert (Abb. 29). Seine Membranzisternen sind durchweg kollabiert und in einzelne Vesikel zerlegt. Deutlich ist eine cis-Seite von einer trans-Seite beim Golgi-Apparat abzugrenzen. Insgesamt macht er einen inaktiven Eindruck. Die Zahl der kondensierenden Vakuolen hat hingegen relativ zugenommen, ihre Größe liegt bei 0,45 μ . Der Inhalt dieser kondensierenden Vakuolen ist wesentlich heller als bei den Normaltieren (Abb. 29).

Charakteristische Veränderungen finden sich auch in den lateralen und apikalen Zellmembranen. Die lateralen Zellmembranen haben den gestreckten Verlauf, wie er bei Normaltieren zu beobachten ist, verloren und zeigen ein fein gekräuseltes oder leicht geknittertes Aussehen. Das deutet darauf hin, daß das Zellvolumen geschrumpft ist. Die Membrandifferenzierungen aus Ergastoplasma-lamellen benachbarter Zellen, die sich der lateralen Plasmamembran anlegen, sind noch vorhanden, aber auch hier ist die Reduktion des rauhen endoplasmatischen Retikulum deutlich zu erkennen. Die maximale Ausdehnung dieser Membrandifferenzierungen liegt bei etwa 3,2 μ gegenüber bis zu 5,3 μ bei Normaltieren. Die der Zellmembran angelagerten Zisternen sind extrem kollabiert und lediglich an den Enden manchmal etwas aufgetrieben. Die bei Normal-

tieren beobachtete Form von vesikulär aufgetriebenen Ergastoplasmazisternen beiderseits der Plasmamembran ist nicht mehr zu finden. Eine weitere Besonderheit besteht darin, daß sich subapikal an der lateralen Plasmamembran unmittelbar unterhalb des Junctionskomplexes ein breites Desmosom ausgebildet hat (Abb. 30 a). Desmosomen in diesem Bereich sind bei Normaltieren selten. An Tangentialschnitten bzw. Schrägschnitten durch diese Region kann man bei den mit Lisurid behandelten Tieren oftmals regelrechte Serien unterschiedlich breiter Desmosomen erkennen (Abb. 30 b).

Sekretionszeichen: Wider Erwarten ist die Zahl der apikalen Sekretblasen gegenüber den Kontrolltieren erheblich angestiegen. Allerdings sind diese Sekretblasen bei weitem nicht mehr so regelmäßig konfiguriert wie bei den Normaltieren (Abb. 31). Ihre Grenzmembranen erscheinen verdichtet und zeigen einen außerordentlich unregelmäßigen Verlauf. Ob diese Unregelmäßigkeit durch die räumlichen Verhältnisse mit gegenseitiger Beeinflussung der verschiedenen Sekretblasen zustande kommt oder nicht, bleibt unklar. Weiterhin kann man in diesem Fall wesentlich häufiger als bei Normaltieren die Verbindung der apikalen Sekretblasen mit der apikalen Zellmembran, insbesondere mit Ausläufern der Mikrovilli beobachten. Sehr häufig entstehen diese Sekretblasen aus dem sockelförmigen Abschnitt der apikalen Zellmembran, von der mehrere Mikrovilli ausgehen. Manchmal wird die Gesamtheit eines solchen Sockels abgeschnürt, so daß unregelmäßig in das Innere der Sekretblase einschneidende Membranabschnitte zu erkennen sind. Der Inhalt dieser Sekretblasen ist auffällig homogen und weist weniger Anzeichen einer Kondensation auf als dies in Normalfällen zu beobachten ist. Die große Zahl der apikalen Sekretblasen könnte darauf hindeuten, daß der Exozytosemechanismus unter Lisuridbedingungen eingeschränkt ist.

Tab. 1. Die folgende Tabelle stellt die Dimensionen der Hauptzellen und ihrer Zellorganellen unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen gegenüber.

	Normaltier	Drei Tage nach Kastration	Nach 21-tägiger Lisuridbehandlung
Zellhöhe	13 - 14 μ	15 - 17 μ	ca. 12 μ
Kerndurchmesser	6 - 7 μ	3 - 5 μ	4 - 5 μ
Durchmesser der apikalen Blasen	2 - 4 μ	-----	1,0 - 1,2 μ
Zellbreite apikal	ca. 6 μ	ca. 8 μ	5,5 - 6,0 μ
Zellbreite mediobasal	ca. 14 μ	ca. 12 μ	ca. 5 μ
Mitochondrienlänge	1,0 - 1,8 μ	1,0 - 1,8 μ	0,6 - 1,4 μ
Mikrovillillänge	0,5 - 0,7 μ	0,4 - 0,6 μ	ca. 0,45 μ
Durchmesser der kondensierenden Vakuolen	0,4 - 0,8 μ	0,4 - 0,8 μ	ca. 0,45 μ
Lysosomendurchmesser	0,8 - 0,9 μ	ca. 1,2 μ	1,5 - 2,3 μ
Länge der Membrandifferenzierungen	0,8 - 5,3 μ	0,2 - 0,9 μ	ca. 3,2 μ
ER-Zisternen-Durchmesser	0,1 - 1,0 μ	ca. 0,6 μ	ca. 0,5 μ

Tab. 2. Die folgende Tabelle stellt die Dimensionen der Basalzellen unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen gegenüber.

	Normaltier	Drei Tage nach Kastration	Nach 21-tägiger Lisuridbehandlung
Zellhöhe	2,5 - 3,5 μ	ca. 4 μ	4,5 - 5,0 μ
Zellbreite	10 - 14 μ	ca. 10 μ	7,5 - 9,0 μ
Kernlänge	4 - 6 μ	ca. 9 μ	4,5 - 5,0 μ
Kernhöhe	ca. 1,5 μ	ca. 2 μ	2,5 - 3,0 μ

IV. Diskussion

a) Feinstruktur der dorsalen Prostata der Ratte

Die feinstrukturellen Befunde von BRANDES und GROTH (1961) und DAHL et al. (1973) treffen auch auf das vorliegende Material zu, das nach Perfusionsfixierung untersucht wurde. Das hervorstechendste Charakteristikum der Epithelien der dorsalen Rattenprostata sind die außerordentlich weitgestellten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum. Eine ähnliche enorme Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulum findet sich in der Koagulationsdrüse der Ratte (BRANDES, 1966; BRANDES und GROTH, 1961; DAHL et al., 1973) und auch in den Follikelepithelzellen der Schilddrüse (FEENEY und WISSIG, 1972). Allerdings ist die Rolle dieser außerordentlich weitgestellten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum bisher nicht klar. Wahrscheinlich ist sie im vorliegenden Falle ähnlich wie auch bei der Schilddrüse (FEENEY und WISSIG, 1972), auch in Zusammenhang mit den fehlenden Sekretgranula zu sehen. Wie bereits DAHL et al. (1973) näher ausgeführt haben, fehlen nämlich in der dorsalen Prostata der Ratte ausgesprochene Sekretgranula, dafür finden sich aber helle Vakuolen, die jedoch nicht als Sekretgranula zu deuten sind.

Eine weitere Besonderheit stellen die hier erstmals beschriebenen Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum dar, die sich den lateralen Zellmembranen benachbarter Epithelzellen anlegen. In diesen Fällen sind die Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum nahezu kollabiert, und es fehlt der der Plasmamembran zugewendeten Membranseite des rauhen endoplasmatischen Retikulum der Ribosomenbesatz. Lediglich an den Enden sind die Zisternen kolbenförmig aufgetrieben und besitzen dann auch wiederum Ribosomen, die sich zur ektoplasmatiscen Seite hin fortsetzen. Durch diese eigentümliche Anordnung der Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum, die immer paarig, d. h. in benachbarten Zellen auftritt, gewinnen benachbarte Zellmembranen unter Umständen einen scheinbar lamellären Aufbau. Die physio-

logische Bedeutung dieser eigentümlichen Anordnung des rauen endoplasmatischen Retikulum ist vollkommen ungeklärt. Bisher sind ähnliche Membrankonfigurationen lediglich in den Sertoli-Zellen beschrieben worden (FLICKINGER und FAWCETT, 1967). Im Gegensatz zu den Membrankonfigurationen in der dorsalen Rattenprostata bestehen bei den Sertolizellverbindungen jedoch noch ausgeprägte Membrankontakte zwischen den benachbarten Plasmamembranen in Form sog. tight-junctions, die lang ausgedehnte Verlötungspunkte der Membranen darstellen. Überdies findet sich zwischen der Membran des rauen endoplasmatischen Retikulum und der Zellmembran ein submembranöses Filamentnetz (FLICKINGER und FAWCETT, 1967; FAWCETT, 1975), welches bei den Membrandifferenzierungen der dorsalen Rattenprostata fehlt. Ebenfalls sieht man keinerlei Formen von Membranverschmelzungen in diesen Bereichen im Gefrierätzbild. Das deutet darauf hin, daß diese submembranalen Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum in benachbarten Epithelzellen der dorsalen Rattenprostata nicht in Zusammenhang mit Zellkontakten zu sehen sind.

Die außerordentliche Ausdehnung des Golgi-Apparates und das Fehlen von Sekretgranula wurde bereits von DAHL et al. (1973) beschrieben. Während der Inhalt der Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum feingranulär und mäßig elektronendicht ist, fehlen jegliche Anzeichen von Kondensation im Bereich des Golgi-Apparates der Epithelzellen. Lediglich vereinzelte, relativ große, aber außerordentlich wenig elektronendichte Vakuolen sind nachweisbar. Anstelle dessen findet man die unten näher zu beschreibenden apikalen Sekretblasen in Form einer apokrinen Sekretion.

Neben den sekretorisch aktiven Zellen finden sich im Epithel der dorsalen Rattenprostata auch noch dreieckige bis linsenförmige, basal gelegene Zellen. Sie wurden früher im wesentlichen als Myofibroblasten oder Myoepithelzellen (FRANKS und BARTON, 1960) gedeutet, während andere Autoren ihnen eine Reservefunktion (SINOWATZ et al., 1977) oder eine Transportfunktion (MAO et al., 1966) zugeschrieben wurde. Die in dieser Arbeit verwendete Nachweismethode der ATPase nach ERNST (1975) mit ihren verschiedenen Kontrolluntersuchungen hat ergeben, daß die lateralen Zellmembranen

der Basalzellen eine außerordentlich hohe Aktivität dieser Natrium-Kalium-abhängigen Transport-ATPase aufweisen. Die Armut an Zellorganellen und die außerordentlich selten zu beobachtenden Mitosen in diesen Zellen sprechen dafür, daß die Basalzellen der dorsalen Rattenprostata eine Transportfunktion besitzen. Eine weitere Unterstützung erfährt diese Hypothese durch die verschiedenen experimentellen Untersuchungen, die angestellt wurden.

Ein Vergleich von in vivo perfusionsfixiertem Material mit Gewebsfragmenten, die zwei Stunden lang in vitro in einer mit Aminosäuren voll substituierten Krebs-Ringer-Hepes-Lösung inkubiert wurden und anschließend durch Immersionsfixation elektronenmikroskopisch aufgearbeitet wurden, ergab, daß die wesentlichen Strukturmerkmale auch unter in-vitro-Bedingungen erhalten bleiben. Abgesehen von einigen randständigen Zellverbänden, die rein mechanisch bei der Zerkleinerungsprozedur des Gewebes geschädigt wurden, zeigen die im Zentrum des Blockes gelegenen Epithelzellen den charakteristischen Aufbau der Prostataepithelzelle, wie sie oben geschildert wurde. Diese Feststellung ist von besonderer Bedeutung, weil sie einen Hinweis gibt, daß in-vitro-Untersuchungen z. B. der Proteinbiosynthese mit autoradiographischen Methoden an der Rattenprostata durchaus möglich sind.

b) Feinstruktur der dorsalen Rattenprostata nach Kastration

DAHL et al. (1973) haben gezeigt, daß bereits drei Tage nach Kastration die grundsätzliche Organisation der akzessorischen Geschlechtsdrüsen der männlichen Ratte massiv gestört ist. Es kommt zu einem Kollabieren der Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum, zu einem Anschwellen der Zellen, wobei der isoprismatische Aufbau des Epithels verlorenggeht und die Zellen faßförmig aufgetrieben erscheinen. Außerdem treten vermehrt Lysosomen und insbesondere Sekundärlysosomen auf. Diese Sekundärlysosomen scheinen durch ein Verschmelzen von Primärlysosomen mit sequestrierten Zellarealen zustande zu kommen. Eine weitere Besonderheit sind die von DAHL (1976) beschriebenen Veränderungen des

Kerns, insbesondere das Auftreten von Pseudoeinschlüssen in den Zellkernen. Die hier erstmals beschriebenen charakteristischen Arrangements von Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum unter benachbarten Zellmembranen sind nur noch in Andeutungen vorhanden. Wie das übrige rauhe endoplasmatische Retikulum sind auch die unter dem Ektoplasma gelegenen Zisternen stark reduziert. Die Tatsache, daß sie nicht vollständig fehlen, scheint darauf hinzudeuten, daß sie zu den essentiellen Bestandteilen der Drüsenzellen des Prostataepithels gehören.

Das charakteristische Verhalten der Basalzellen nach Kastration deutet darauf hin, daß zwischen diesen Zellen und den sezernierenden Zellen ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Die Basalzellen sind abgeflacht, teilweise aber auch hydropisch gequollen und zeigen eine ausgesprochene Reduktion der ATPase-Aktivität der lateralen Zellmembran. Wahrscheinlich sind die noch vorhandenen Präzipitate lediglich unspezifische Niederschläge. Trifft die von MAO et al. angenommene und durch die oben geschilderten Befunde gestützte Annahme zu, daß die Basalzellen eine Transportfunktion wahrnehmen, so läßt sich unter Kastrationsbedingungen schließen, daß dieses Transportsystem weitgehend ausgeschaltet ist. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die von BRANDES (1966, 1974) für die ventrale Prostata und die von TONER und BAILLIE (1966) für die Bläschendrüse geschilderten Umbauprozesse der Zellen nach Kastration auch für die dorsale Prostata zutreffen. Es handelt sich dabei im wesentlichen um eine Funktionseinschränkung, die mit einer Reduktion des epithelialen Anteils des Organs einhergeht.

c) Feinstruktur der dorsalen Prostata der Ratte unter Prolaktinmangelbedingungen

GRÄF et al. (1976) haben gezeigt, daß das Lysergsäurederivat Lisurid ein außerordentlich wirksamer Antagonist der Prolaktinsekretion ist. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit dieses Präparat benutzt, um die Feinstruktur der dorsalen Prostata der Ratte unter Prolaktinmangelbedingungen morphologisch zu

beschreiben. Dabei zeigt sich, daß der Effekt des Prolaktinmangels einen wesentlich anderen Umbau des Drüsenepithels bedingt als beispielsweise Testosteronmangel. Ähnliche Versuche wurden bisher nur von HARPER et al. (1976) bei der ventralen Prostata der Ratte durchgeführt. Das von diesen Autoren verwendete Mutterkornalkaloid Bromoergocryptin scheint im wesentlichen den gleichen Wirkungsmechanismus wie Lisurid zu besitzen, aber etwas weniger intensiv zu wirken. HARPER et al. (1976) fanden bei der ventralen Prostata der Ratte, daß erst eine längerdauernde Medikation mit Bromoergocryptin (3-4 Wochen) zu Veränderungen am Prostataepithel führen. Bei unseren Untersuchungen konnten wir diesen Befund weitgehend bestätigen. Nach dreiwöchiger Behandlung mit Lisurid fand sich aber im Gegensatz zu den Befunden von HARPER et al. (1976) keine Desquamation des Epithels, sondern lediglich ein weitgehender Umbau. Die sekretorischen Hauptzellen erschienen geschrumpft, das rauhe endoplasmatische Retikulum war teilweise kollabiert, die submembranalen Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum waren aber noch vorhanden, wenn auch in der Ausdehnung etwas reduziert. Die laterale Zellmembran zeigte eine deutliche Fältelung, also genau den entgegengesetzten Effekt wie nach Kastration. Es schien, als seien die Zellen geschrumpft und nicht wie nach Kastration hydropisch geschwollen. Besonders auffällig hingegen waren Veränderungen an den Basalzellen. Sie waren nur in seltenen Fällen elektronenmikroskopisch nachweisbar. Aber auch dann erschienen sie kondensiert und atrophisch, obwohl lysosomale Einschlüsse fehlten. Die ATPase-Aktivität der lateralen Zellmembran der Basalzellen war auf ein Minimum geschwunden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß, abweichend von der Normalstruktur, nach Kastration die sezernierenden Zellen hydropisch anschwellen, eine Verminderung der Sekretionsaktivität zeigen und daß die Basalzellen in ihrer Funktion gemindert sind. Wesentlich stärker ist diese Funktionsminderung der Basalzellen jedoch nach Lisuridbehandlung auffällig, wo die sekretorischen Hauptzellen einen gleichsam ausgedörrten Eindruck machen. Es kann damit gezeigt werden, daß definierte hormonale Situationen bestimmte morphologische Äquivalente besitzen. Die funktionelle

Aktivität der Zellen unter den geschilderten hormonellen Situationen läßt sich anhand des apokrinen Sekretionsmodus darlegen.

d) Der Mechanismus der apokrinen Sekretion der dorsalen Prostataepithelzellen unter Normalbedingungen

Die Ausbildung von apikalen Blasen oder Vorwölbungen sind ein charakteristisches Bild der lichtmikroskopischen Präparationen von menschlichem Prostataepithel (RÖHLICH, 1938; GRASSO, 1953). Dies wurde als Hinweis darauf gedeutet, daß der apikale Zellpol der Zellen nach Art einer apokrinen Sekretion im Prostataepithel abgestoßen wird (BRANDES und PORTELA, 1960; FRANKS und BARTON, 1960; BRANDES, 1966, 1974; MASER et al., 1969). Nach BRANDES (1966) ist der Beginn der apokrinen Sekretion charakterisiert durch eine beträchtliche Kondensierung der Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum, deren Inhalt konzentriert wird und eine höhere Elektronendichte aufweist. Die Golgi-Bläschen, die ebenfalls komprimiert erscheinen und eine beträchtliche Elektronendichte aufweisen, können im gesamten apikalen Zellpol identifiziert werden. Der apikale Zellpol wird dann in eine Sekretblase oder einen Sekrettropfen transformiert, welcher anschließend von der Zelle abgenabelt und in das Lumen abgegeben wird. Unter Stimulationsbedingungen scheint das Abstoßen der apikalen Zellportion mehr abrupt zu erfolgen, ohne daß Zytoplasmaorganellen vorher abgebaut werden. Nach MANN (1964), BRANDES (1966), MASER et al. (1969) findet man daher Zytoplasmafragmente mit gut erhaltenen strukturellen Details als Teil der Sekretionsmasse. Wie oben angedeutet, wird dieser Mechanismus als Grundlage für die Existenz von Transaminasen, Dehydrogenasen usw. im Seminalplasma angesehen.

Da apokrine Sekretion auch in der lichtmikroskopischen Literatur in der Rattenprostata beschrieben wurde, hat FLICKINGER (1974) autoradiographische Untersuchungen nach Leucin-Pulse-Markierung vorgenommen. In FLICKINGERS Präparaten (1974) waren apikale Protrusionen selten und die autoradiographische Markierung kaum signifikant. Aus diesem Grunde schloß FLICKINGER (1974), daß der

vermutete apokrine Sekretionsmodus, wenn er überhaupt stimmt, nur für einen geringen Anteil der Prostataproteinsekretion zuständig ist. FLICKINGERS (1974) Untersuchungen wurden allerdings an der ventralen Prostata der Ratte durchgeführt, wo unter Normalbedingungen elektronenmikroskopisch keine apokrine Sekretion vorzukommen scheint. In einer Serie von Arbeiten haben KOENIG und HUGHES (1974) und KOENIG et al. (1975, 1976) die sekretionsstimulierenden Effekte von Testosteron und Pilocarpin auf die Bläschendrüse und die ventrale Prostata der Ratte untersucht. Sie fanden, daß nach Stimulation mit Testosteron und Pilocarpin apokrine Sekretion in der ventralen Prostata zu beobachten ist. Allerdings wurden diese Untersuchungen an in vitro inkubiertem Gewebe durchgeführt, wo es regelmäßig zu pseudoapokrinen Sekretionserscheinungen kommt, die durch Zugabe von Sekretagoga verstärkt werden können (AUMÜLLER, persönl. Mitteilung).

Echte apokrine Sekretion wurde bisher nur in dem Vorderlappen der Kaninchenprostata (NICANDER et al., 1974; PLÖEN und NICANDER, 1975) und, wie oben dargelegt, in der dorsalen Prostata der Ratte nachgewiesen.

Nach NICANDER et al. (1974) unterscheidet sich die Feinstruktur der sekretorischen Zellen des Vorderlappens der Kaninchenprostata von denen anderer Geschlechtsorgane dadurch, daß sie nur sehr wenig rauhes endoplasmatisches Retikulum enthält. An seiner Stelle ist das Zytoplasma angefüllt mit Gruppen von Ribosomen, die an der Synthese des sekretorischen Materials beteiligt zu sein scheinen. Diese neu synthetisierten Proteine werden von der übrigen zytoplasmatischen Matrix in einen apikalen Streifen abgeschieden. In diesem apikalen Sekretband kommen ebenfalls zahlreiche Vesikel vor. Während der Exozytose wird das sekretorische Material mit einer Membran umgeben, die als Sekretkugel in das Lumen hineinragt. Nach PLÖEN und NICANDER (1975) bilden sich diese apikalen Protrusionen entweder an der Spitze der Plasmamembran eines Mikrovillus oder durch ein Zusammenfließen apikaler Sekretbläschen, die sich nach außen vorstülpen, oder durch einen kombinierten Mechanismus. Sobald die Sekretblasen an die Oberfläche gelangt sind, werden sie von der Zelle abgetrennt,

ohne daß die Plasmamembran zerreißt. Solche sekretorischen Globuli sind im Drüsenlumen und auch im Ejakulat anzutreffen. Nach DAVIES und HUNGUND (1976) haben die zahlreichen apikal gelegenen Vesikel in der Zelle die Funktion, ihren Inhalt, der möglicherweise im Golgi-Apparat gebildet wird, an die luminale Oberfläche zu geben, und ihre Membranen sollen dann in die Plasmamembran eingebaut werden, um den Membranverlust, der durch die apokrine Sekretion eingetreten ist, auszugleichen (PLÖEN und NICANDER, 1975).

Die hier vorgelegten Untersuchungen weichen von dem von PLÖEN und NICANDER (1975) angegebenen Schema insofern ab, als die sekretorische Hauptzelle der dorsalen Rattenprostata reichlich weitgestellte Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum und einen ausgeprägten Golgi-Apparat enthält. Ebenfalls sind zahlreiche kondensierende Vakuolen in der Nähe des Golgi-Apparates vorhanden. Überdies findet man eine Fülle von freien Ribosomen, oft in Form von Polyribosomen. Charakteristischerweise fehlen jedoch dem Golgi-Apparat typische Sekretgranula, wie man sie in anderen sekretorischen Zellen vorfindet. Allerdings kommen gerade im Bereich der akzessorischen männlichen Geschlechtsdrüsen gelegentlich Sekretvakuolen vor, die nach merokrinem Sekretionsmechanismus abgegeben werden und die eine Zwischenstellung zwischen kondensierenden Vakuolen und echten Sekretgranula einzunehmen scheinen (NICANDER und MALMQUIST, 1977). Solche oftmals optisch leer erscheinenden Vesikel kommen in der dorsalen Rattenprostata jedoch nicht vor. Hier scheint der intrazelluläre Transport, wie auch aus den autoradiographischen Untersuchungen zu ersehen, dergestalt abzulaufen, daß neu synthetisierte Proteine verhältnismäßig sehr lange in den Zisternen des endoplasmatischen Retikulum verweilen und dann in den Golgi-Apparat abgegeben werden. Auch hier ist die Verweildauer ganz erheblich, etwa vergleichbar mit den Werten, die FLICKINGER (1974) für die ventrale Prostata ermittelt hat, also ca. zwei Stunden. Aus dem Golgi-Apparat werden die Proteine vermutlich frei in das Zytoplasma abgegeben und gelangen dann an den Zellapex, wo sie in einen Mikrovillus bzw. dessen Sockel oder trichterartigen Stiel einströmen,

um die apikale Spitze des Mikrovillus schlagartig aufzublähen. Ein bisher völlig ungeklärter Mechanismus ist dabei die rasche Membranzunahme des Mikrovillus. Möglicherweise sind die Vorformen der Hüllmembran und der sekretorischen Proteine identisch. Sobald sich der apikale Sekretglobulus gebildet hat, scheint er sich von der Zelle abzuschnüren und beginnt sich im Lumen der Drüse zu transformieren. Dabei kommt es zunächst zu einer Vergrößerung der Binnenstruktur des Sekretglobulus im Sinne einer Kondensation, gleichzeitig fältelt sich die Membran stärker auf bzw. reißt stellenweise ein oder verdämmert. So kommt es, daß membranumgebene und membranfreie Sekretglobuli im Lumen der Drüse vorzufinden sind.

Der eigentliche Beweis für einen tatsächlichen apokrinen Sekretionsmechanismus in der dorsalen Rattenprostata wird jedoch erst durch die experimentellen Untersuchungen gegeben.

e) Experimentelle Eingriffe in den Ablauf der apokrinen Sekretion der dorsalen Prostataepithelzellen

Die dorsale Prostata der Ratte ist, wie alle akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Zielorgan für das in den Leydig-Zellen gebildete Testosteron (zusammenfassende Übersicht über die Testosteronwirkung siehe MAINWARING, 1977). In den letzten Jahren wurde zusätzlich eine spezifische Bindung für Prolaktin an Membranpräparationen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen männlicher Ratten durch ARAGONA und FRIESEN (1975), ARAGONA et al. (1977), HANLIN und YOUNT (1975) und BARKEY et al. (1977) festgestellt. Aus diesem Grunde wurden in der vorliegenden Arbeit die Effekte von a) Testosteronentzug und b) Prolaktinentzug auf die Sekretionsfähigkeit der dorsalen Rattenprostata untersucht. Für beide hormonellen Mangelsituationen haben sich charakteristische Zustandsbilder der Zellen ergeben, die oben näher beschrieben und diskutiert wurden.

Bei Testosteronmangel gehen die regressiven Veränderungen der Feinstruktur der Zelle mit einem schlagartigen Versiegen der sekretorischen Aktivität der Zellen der dorsalen Rattenprostata einher. Dieser Effekt entspricht genau dem wie er von VÖGTLE und AUMÜLLER (1977) bei der Bläschendrüse der Ratte unter Kastrationsbedingungen beschrieben wurde. Die Reduktion der Zellorganellen, die im wesentlichen mit der Proteinbiosynthese verbunden sind, spiegelt sich wider in einer sehr niedrigen Einbaurrate von markiertem ^3H -Leucin in das sekretorische Protein und in massiven Störungen des intrazellulären Transports. Drei Tage nach Kastration fanden VÖGTLE und AUMÜLLER (1977), daß eine zeitabhängige Markierung der verschiedenen Zytoplasmaorganellen, die die Proteinbiosynthese durchführen, nicht mehr gegeben ist, sondern daß eine gleichförmige, nicht gerichtete Verteilung der Silberkörner vorkommt. Übertragen auf die dorsale Prostata würde dies bedeuten, daß sekretorische Proteine nach Kastration nicht mehr gebildet werden, sondern nur noch möglicherweise lysosomale Enzymproteine.

Unter Prolaktinmangelbedingungen hingegen sind regressiv Veränderungen der Zelle weit weniger prominent, auch treten apikale Protrusionen noch regelmäßig auf, stellenweise scheinen sie sogar relativ vermehrt zu sein. Diese unter Prolaktinmangelbedingungen auftretenden apikalen Sekretblasen unterscheiden sich jedoch massiv von den unter Normalbedingungen zu sehenden apikalen Sekretblasen. Sie ähneln eher schlaffen Säcken oder Hülsen aus Plasmamembranen, die mit einem homogenen Inhalt angefüllt sind. Durch ihr birnenförmiges Aussehen ist sehr häufig der Verbindungsstiel zu der apikalen Plasmamembran bzw. einem Mikrovillus zu sehen. Da das Epithel der dorsalen Rattenprostata nach Prolaktinhemmung einen gleichsam ausgedörrten Eindruck macht, scheint eine Verminderung der Synthesekapazität vorzuliegen. Diese Ansicht wird unterstützt durch Befunde von FUKAZAWA (1978, persönl. Mitteilung) und SCHMIDT (1978, persönl. Mitteilung), die elektronenmikroskopisch, autoradiographisch und biochemisch eine Verminderung der Syntheseleistung der ventralen Prostata der Ratte unter Prolaktinmangelbedingungen um ca. 30-60 % fest-

stellen konnten. Unter diesen Bedingungen scheint jedoch nicht nur die Synthesekapazität der Zelle verringert zu sein, sondern auch der normale Membran-turn-over scheint verlangsamt abzu-
laufen. Dieser würde zumindest das Auftreten der apikalen Pro-
trusionen in größerer Zahl erklären. Von grundlegender Bedeutung
hierbei dürfte die massive Reduktion der Zahl der Basalzellen
und die Einschränkung ihrer Funktion, ablesbar an der ausgelöscht-
en Aktivität ihrer Transport-ATPase der Plasmamembran, sein.
Ein verminderter Transport von Substanzen aus dem Interstitium
in das Epithel hinein, der durch die Basalzellen gesteuert wird,
führt zwangsläufig zu einer verminderten Einschleusung von Test-
osteron in die Epithelzellen, so daß einerseits die regressiven
Veränderungen dieser Zellen unter Prolaktinmangelbedingungen ver-
ständlich werden, wie auch die Einschränkung ihrer Synthese- und
Exozytose-Kapazität.

Die Untersuchung der apokrinen Sekretion unter experimentellen
Bedingungen zeigt also, daß es um ein tatsächlich relevantes
biologisches Prinzip geht, das nicht als Fixations- oder Präpa-
rations-Artefakt anzusehen ist. Damit muß generell das Vorkommen
apokriner Sekretion im Bereich des männlichen Genitalsystems be-
jaht werden. Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Hüll-
membranen der apokrinen Sekretglobuli. Hierbei müssen weitere
Untersuchungen klären, auf welche Art und Weise das Hüllmembran-
material an der Spitze des Mikrovillus bzw. um den sich bilden-
den Sekretglobulus gebildet wird. Wesentlich beteiligt am Zu-
standekommen der apokrinen Sekretion sind die im Ergastoplasma
der Zelle synthetisierten Proteine. Allerdings läßt das relativ
geringe Markierungsmuster dieser apokrinen Sekretblasen vermuten,
daß der Proteingehalt dieser Blasen vergleichsweise niedrig
liegt und daß neben Proteinen noch eine Reihe weiterer Substan-
zen, möglicherweise niedermolekulare Substanzen wie Zink - ional
oder an Proteine gebunden - und anderes mehr durch diesen Mecha-
nismus an das Seminalplasma abgegeben werden.

V. Zusammenfassung

1. Die Feinstruktur des Epithels der Prostata dorsalis der Ratte wurde unter besonderer Berücksichtigung des Sekretionsmodus unter normalen und experimentellen Bedingungen anhand von Schnitt- und Gefrierätzpräparaten und autoradiographisch sowie cytochemisch in vivo und in vitro untersucht.
2. Das Epithel der dorsalen Rattenprostata besteht aus sekretorischen Hauptzellen und Basalzellen. Die Hauptzellen enthalten u. a. weite Cisternen aus rauhem endoplasmatischem Retikulum, die stellenweise enge räumliche Beziehungen zur lateralen Zellmembran benachbarter Zellen eingehen, einen großen Golgi-Apparat mit kondensierenden Vakuolen, und fallen durch das Fehlen von Sekretgranula auf. An ihrer Stelle finden sich apikale Protrusionen, die als Zeichen apokriner Sekretion gedeutet werden.
3. An Schnitt- und Gefrierätzpräparaten wurde gezeigt, daß diese apikalen Protrusionen an der Spitze von Mikrovilli entstehen, sich später abnabeln und unter Kondensation des Inhalts und Auflösung der Hüllmembran in den luminalen Inhalt übergehen.
4. Nach in-vitro-Inkubation zwei Stunden nach Pulse-Markierung mit ^3H -Leucin findet sich ein Großteil der Silberkörner im EM-Autoradiogramm über den apikalen Sekretblasen, während der freie luminalen Inhalt nicht markiert ist. Eine zum Teil erhebliche Restmarkierung liegt über dem Golgiapparat und den weiten Cisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum.
5. Drei Tage nach Kastration sind die sekretorischen Hauptzellen hydropisch geschwollen und zeigen starke regressive Veränderungen mit Aktivierung des lytischen Apparates der Zelle. Die apikalen Sekretblasen sind mengenmäßig zugunsten der Mikrovilli reduziert. Stellenweise sind Reste ehemaliger Sekretblasen zu erkennen.

6. Nach dreiwöchiger Behandlung mit Lisurid, einem Hemmer der Prolaktinsekretion, sind die Serumprolaktinspiegel kaum noch meßbar. Die sekretorischen Hauptzellen erscheinen stark geschrumpft und weisen regressive Veränderungen auf. Die Zahl der apokrinen Sekretblasen hat relativ zugenommen. Allerdings ist ihre Form charakteristisch verändert. Sie sind wesentlich kleiner, unregelmäßig konfiguriert, enthalten einen homogenen Inhalt und zeigen keine Tendenz, sich von der Zelle abzunabeln.
7. Entsprechend den von der hormonellen Situation (Testosteron- bzw. Prolaktinmangel) abhängigen funktionellen Zustandsbildern der Hauptzellen und ihrer apokrinen Sekretion finden sich typische Veränderungen an den Basalzellen. Hormonentzug führt in jedem Falle zu einem Verlust der K^{+} - Na^{+} -abhängigen ATPase-Aktivität der lateralen Zellmembran der Basalzellen. Dieser Befund ist bei Prolaktinmangel ausgeprägter als bei Testosteronmangel. Die zahlenmäßige Reduktion der Basalzellen unter Prolaktinmangelbedingungen und die starke Schrumpfung der Hauptzellen werden als Hinweis auf eine Transportfunktion der Basalzellen gedeutet, die damit eine regulierende Funktion auf die apokrine Sekretionstätigkeit der Hauptzellen ausüben dürften.

VI. A b b i l d u n g e n

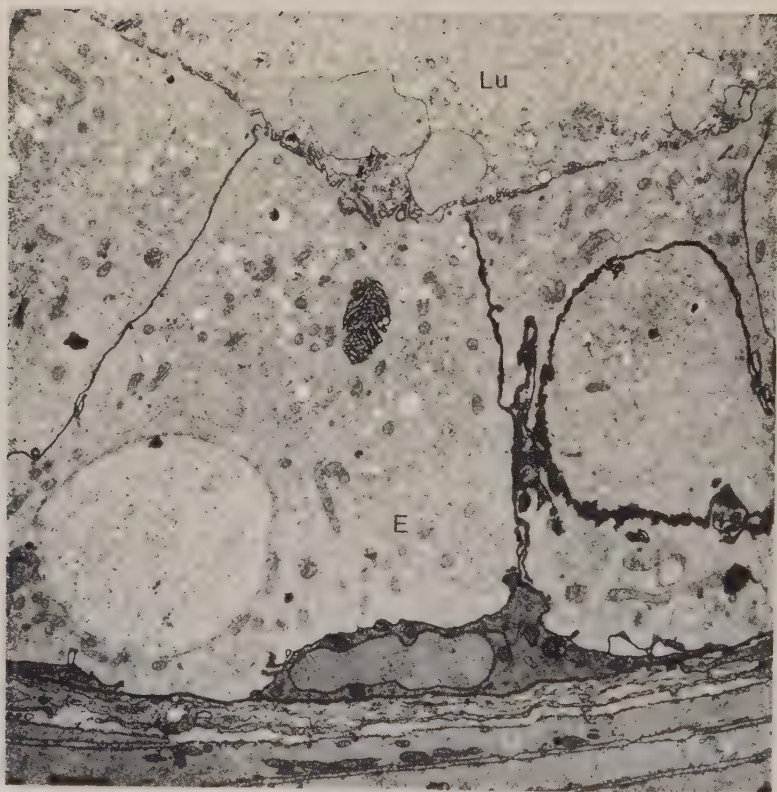


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme der dorsalen Rattenprostata. Das Acinuslumen (Lu) ist von sekretorischem Epithel (E) und einer fibromuskulären Kapsel (M) umgeben.
Vergr. 6 000 x .

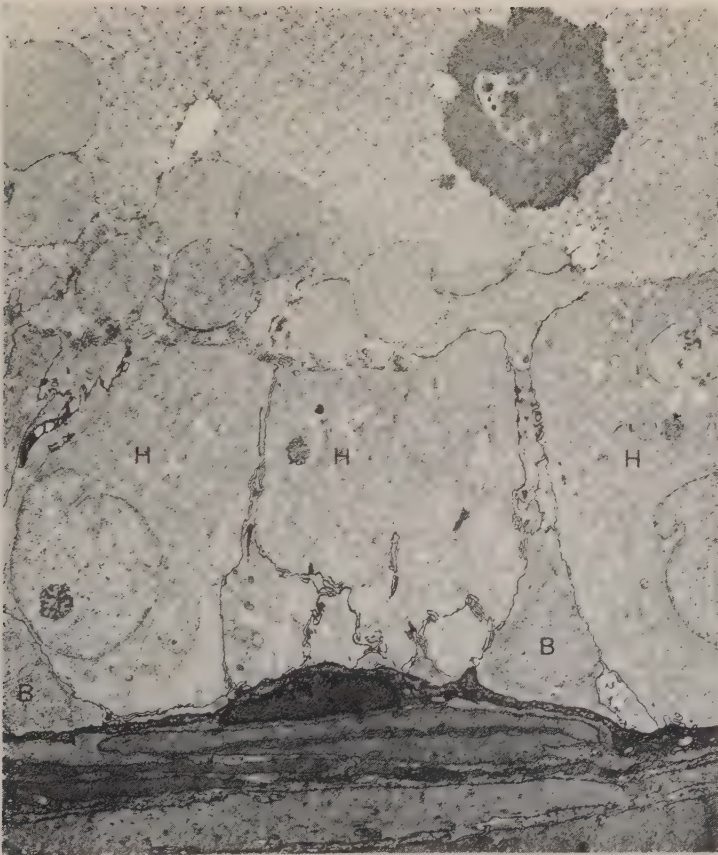


Abb. 2. Das Epithel besteht aus sekretorischen Hauptzellen (H) und Basalzellen (B). Am apikalen Zellpol der Hauptzellen liegen bläschenförmige Protrusionen, sog. blebs, deren Inhalt unterschiedlich kondensiert ist.
Vergr. 5 600 x .



Abb. 3. Flache, kondensierte Basalzelle mit linsenförmigem Kern und wenig Zellorganellen. Die laterale Zellmembran weist eine kräftige ATPase-Aktivität auf.
Vergr. 30 300 x .

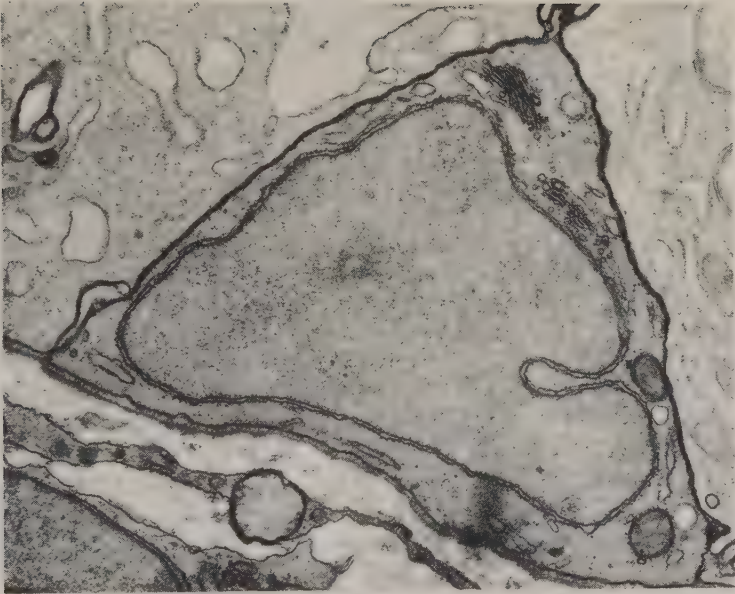


Abb. 4. Hohe Form der Basalzelle mit dreieckigem Kern
und relativ großem Golgi-Apparat.
Vergr. 25 900 x .

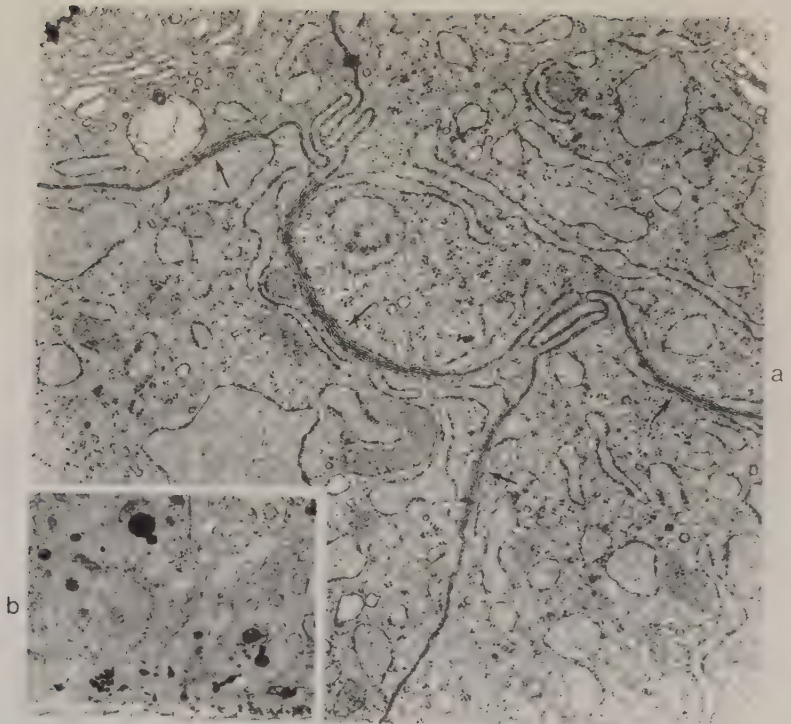


Abb. 5a. Flachschnitt durch benachbarte sekretorische Hauptzellen. Weitgestellte Cisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum, die stellenweise zellwandständig arrangiert sind (Pfeile). Vergr. 21 700 x .

Abb. 5b. Zellbasis von Hauptzellen mit kleinen Lysosomen, die durch die Aktivität der sauren Phosphatase identifiziert werden können. Vergr. 7 500 x .

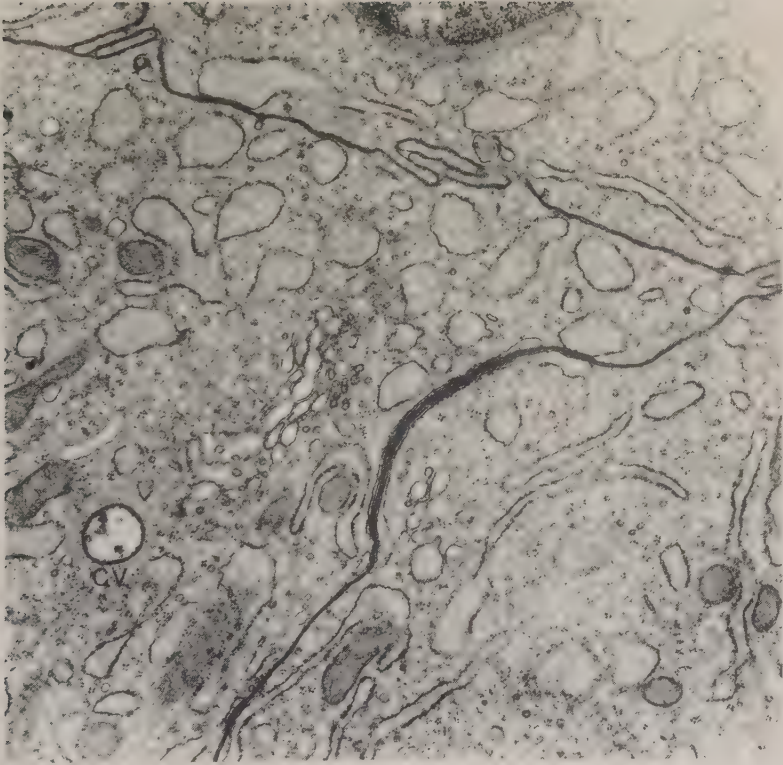


Abb. 6. Dictyosom des Golgi-Apparates einer Hauptzelle in unmittelbarer Nachbarschaft des Ergastoplasma/Zellmembran-Komplexes. Sekretgranula fehlen, jedoch sind kondensierende Vakuolen (CV) vorhanden. Vergr. 22 800 x .

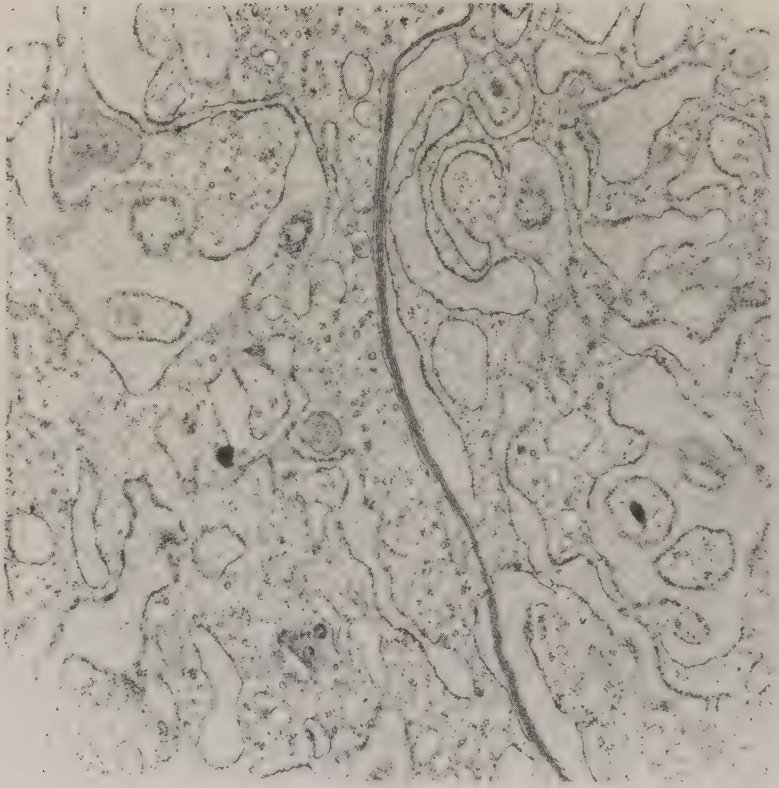


Abb. 7. Zellmembranen benachbarter Hauptzellen mit beiderseitig angelagerten Cisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum. Die der Zellmembran zugewendete Seite der ER-Cisterne ist frei von Ribosomen. Die rechte Cisterne ist dilatiert, die linke enggestellt. Vergr. 25 300 x .



bb. 8. Gefrierbruchpräparat durch das Prostata-Epithel. Der Interzellulerraum zwischen benachbarten Hauptzellen (H) mit ihren Invaginationen (Pfeile) ist stellenweise freigelegt. Weder an der P- noch an der E-face der Zellmembranen sind Membrandifferenzierungen vorhanden.
Vergr. 4 300 x .

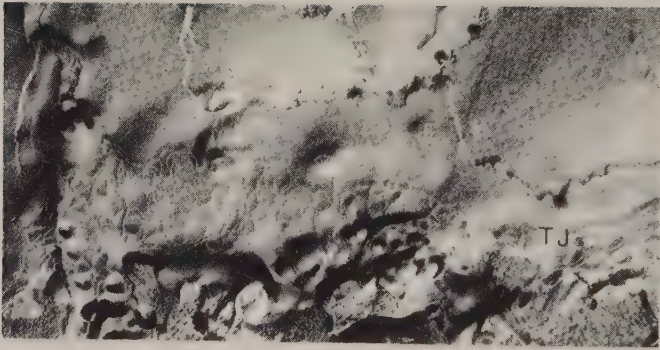


Abb. 9. Gefrierbruch durch den Zellapex einer Hauptzelle mit den unregelmäßigen Mustern der Membranpartikel einer tight junction (TJ).

P = P-face, E = E-face der Zellmembran.

Vergr. 11 500 x .

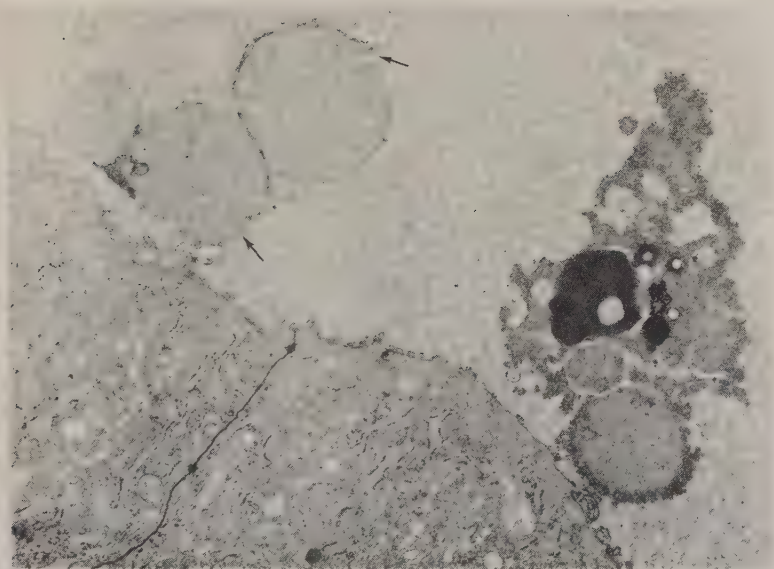


Abb. 10. Apikale Protrusionen aus den Hauptzellen in unterschiedlichem Kondensationszustand des Inhaltes und stellenweiser (Pfeile) Auflösung der Hüllmembran. Vergr. 11 800 x .

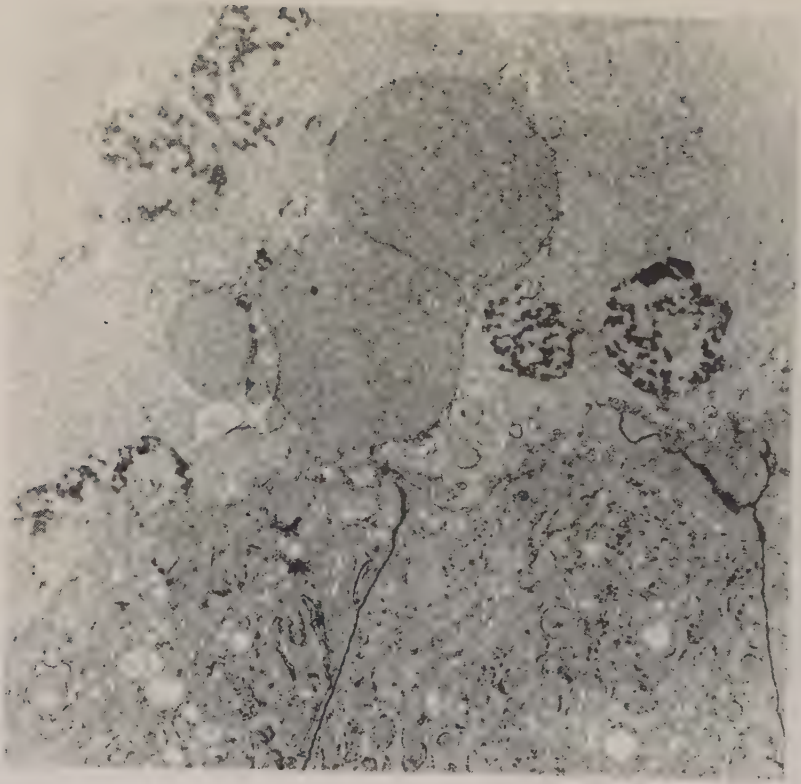


Abb. 11. Mikrovillus-ähnliches Verbindungsstück zwischen einer apikalen Sekretblase und dem Zytoplasma einer Hauptzelle. Der Mikrovilli-Besatz dieser Zelle ist auffallend geringer als der der benachbarten Hauptzelle, über deren Apex teilweise sich auflösende Sekretglobuli liegen.

Vergr. 12 800 x .

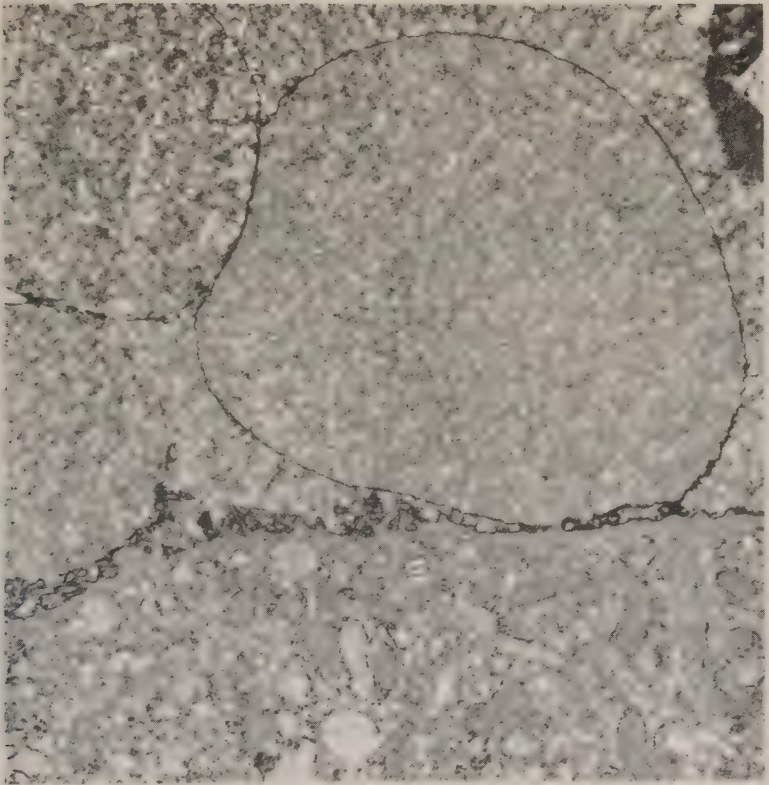


Abb. 12. Kurzstielige Verbindung zwischen Hauptzelle
und zugehöriger Sekretblase.

Vergr. 36 500 x .



Abb. 13. Gefrierätzpräparat durch die apikalen Protrusionen. Die gegenseitige Beeinflussung der Blasenform wird besonders deutlich. Die auffällig glatte Hüllmembran der Blasen wird als Indiz für ihre Herkunft aus der apikalen Zellmembran gewertet.
Vergr. 12 600 x .

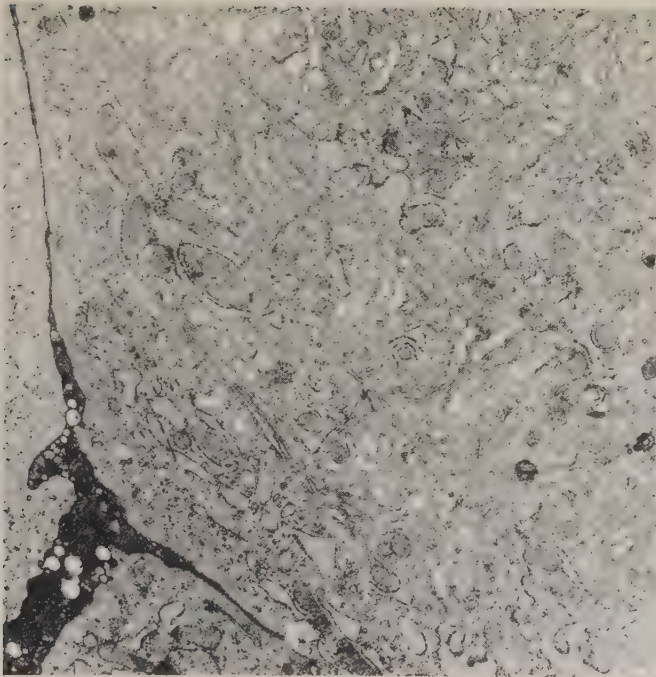


Abb. 14. Golgi-Region einer Hauptzelle nach zweistündiger Inkubation in vitro. Der gesamte Protein-synthetisierende Apparat der Zelle ist intakt geblieben. Vergr. 17 800 x .

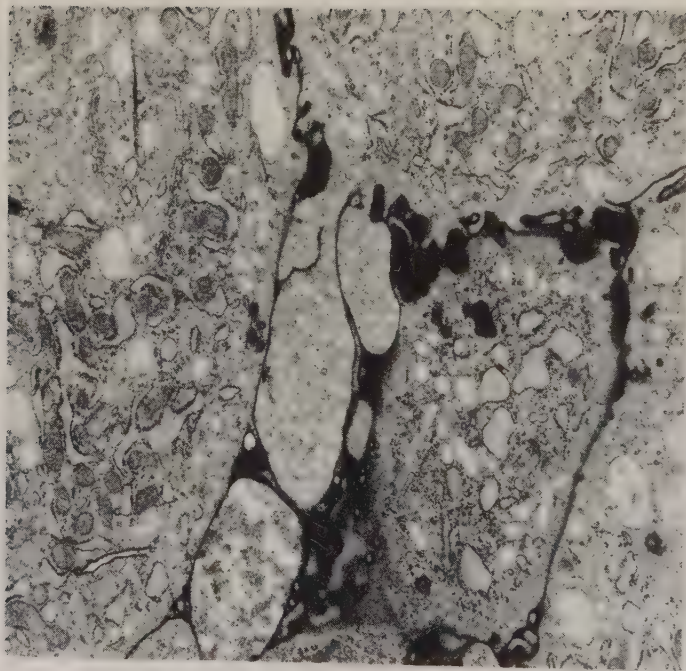
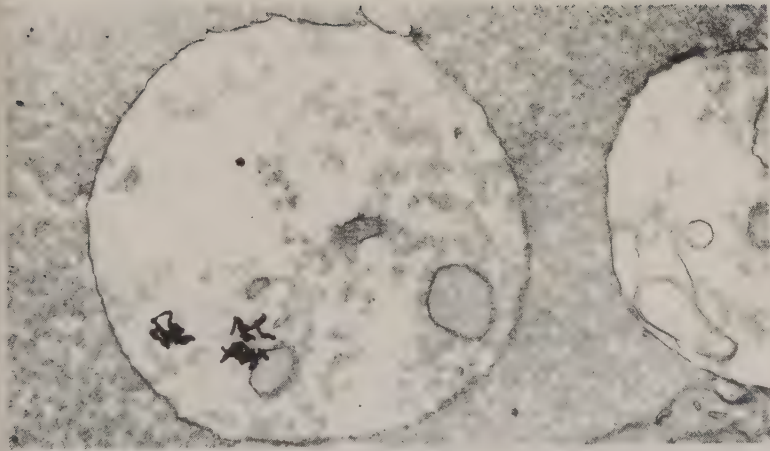


Abb. 15. Apikale Protrusionen aus inkubierten Hauptzellen. Durch den Kollaps des Lumens sind die Blasen deformiert, zeigen jedoch besonders gut die Verbindung zur Zelle.

Vergr. 16 300 x .



bb. 16a. Markierung der apikalen Sekretblasen nach ^3H -Leucin-Pulse-Markierung und anschließender 2h-Chase-Inkubation.
Vergr. 28 100 x .

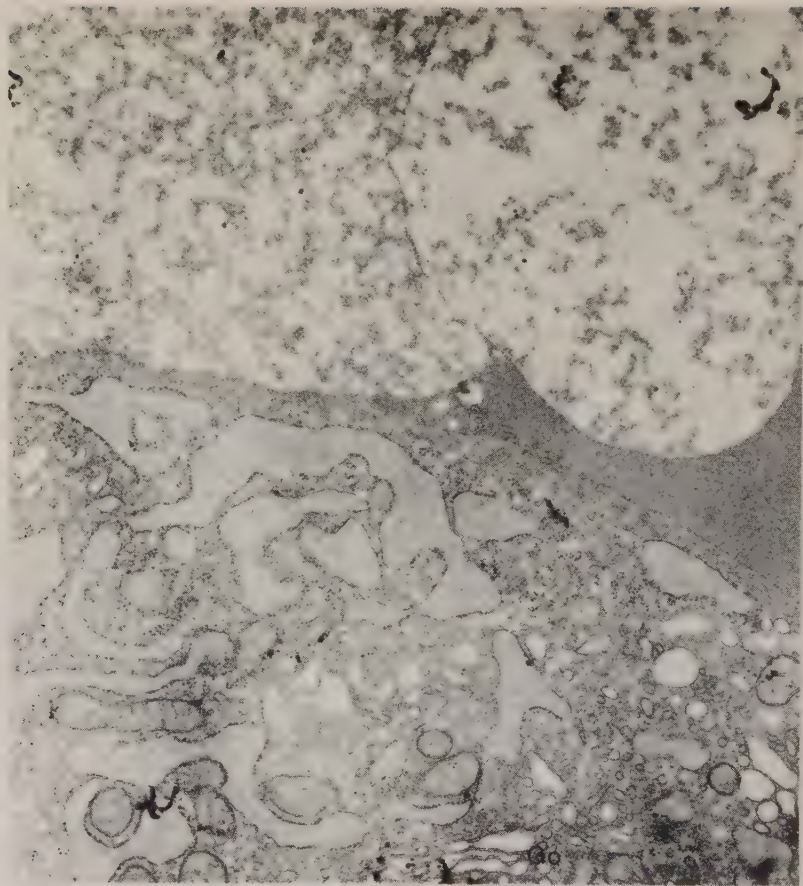


Abb. 16b. In manchen Präparaten finden sich Silberkörnchen sowohl über dem Golgi-Apparat (Go) als auch über den Sekretblasen.
Vergr. 28 500 x .

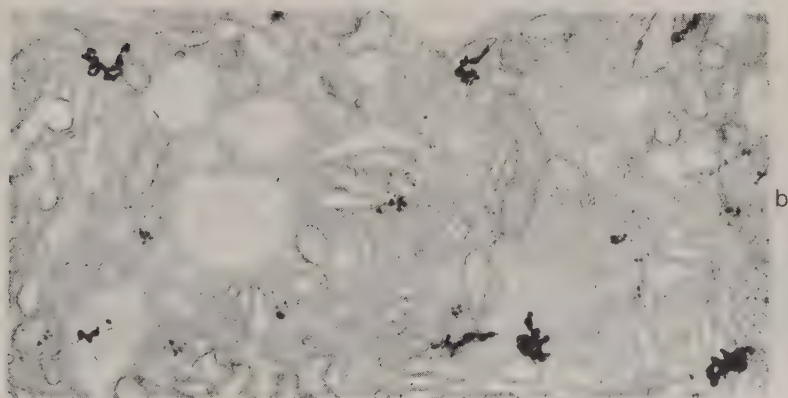


Abb. 17a. Restmarkierung der Cisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum und
 b. des Golgi-Apparates nach zweistündiger Chase-Inkubation als Ausdruck eines wenig gerichteten oder langsam ablaufenden intrazellulären Transports.
 Vergr. a. 27 400 x ; b. 31 400 x .

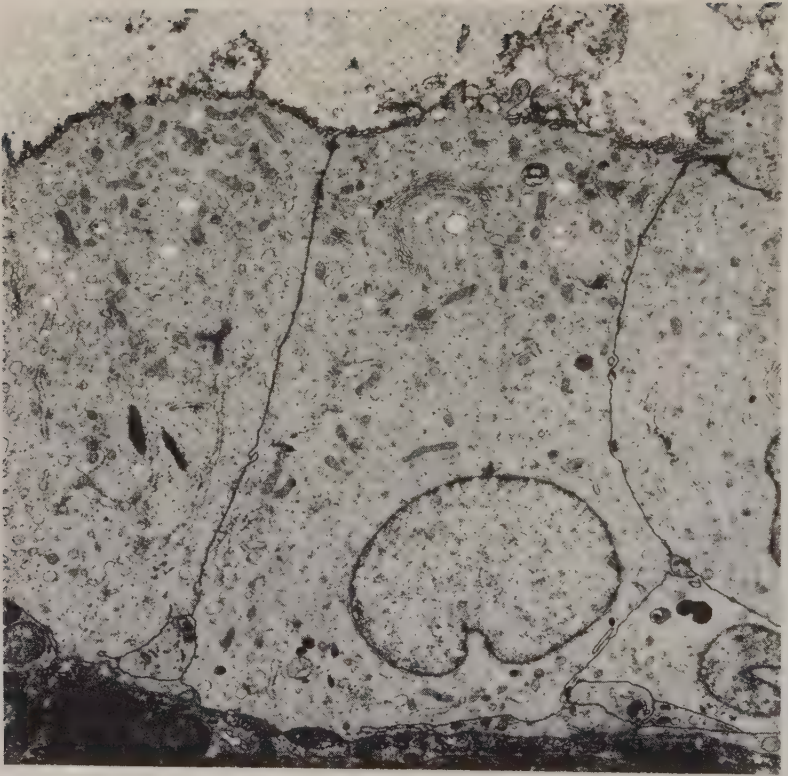


Abb. 18. Feinstruktur des Epithels der dorsalen Rattenprostata drei Tage nach Kastration. Reduktion der Zellorganellen und der Sekretblasen, regressive Veränderungen und Schwellung der Hauptzellen. Vergr. 7 200 x .

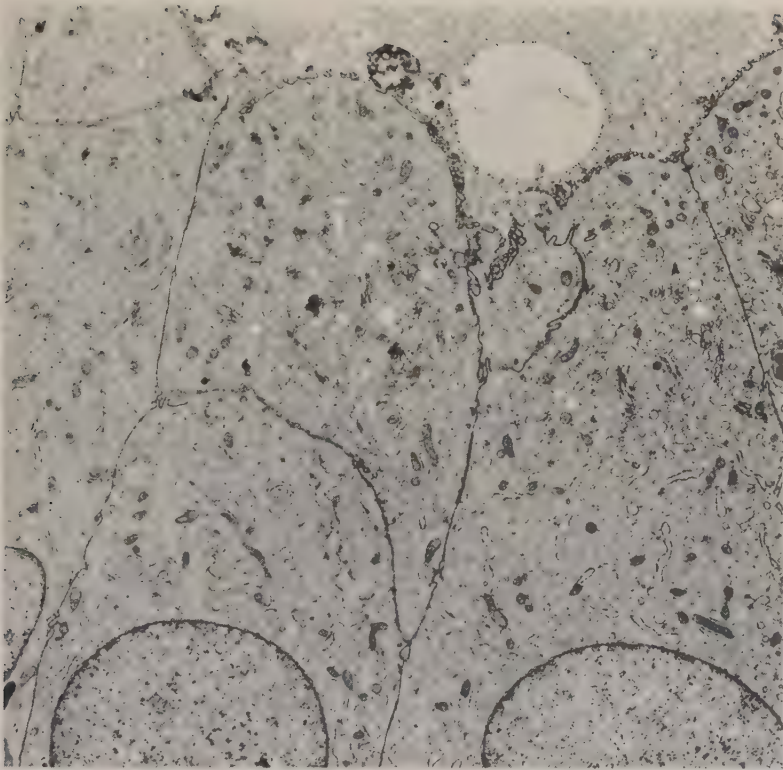


Abb. 19. Zustand drei Tage nach Kastration. Die Ergastoplasma-Cisternen an benachbarten Zellmembranen sind in der Ausdehnung zurückgegangen. Apikal liegen wie ausgestanzt erscheinende Hohlräume, die als apokrine Sekretion gedeutet werden.
Vergr. 14 400 x .

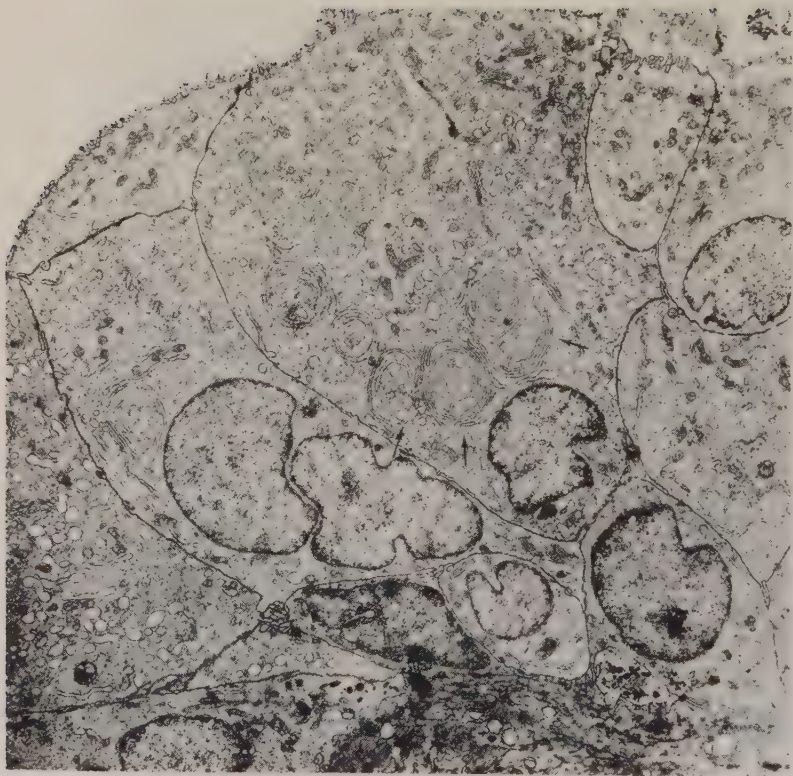


Abb. 20. Zustand drei Tage nach Kastration. Das Ergastoplasma der Hauptzelle ist supranukleär zu Wirbeln angeordnet (Pfeile). Der Mikrovillibesatz ist stärker als normal. Apokrine Sekretion fehlt. Vergr. 4 700 x .

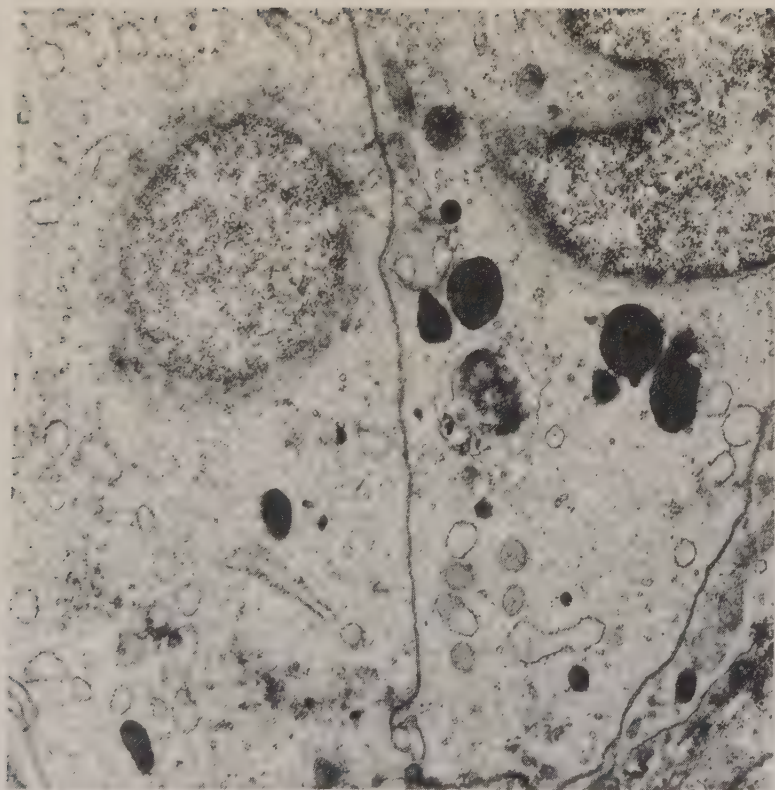


Abb. 21. Infranukleäre große Primär- und Sekundärlysosomen mit kräftiger Aktivität der sauren Phosphatase.
Vergr. 12 200 x .

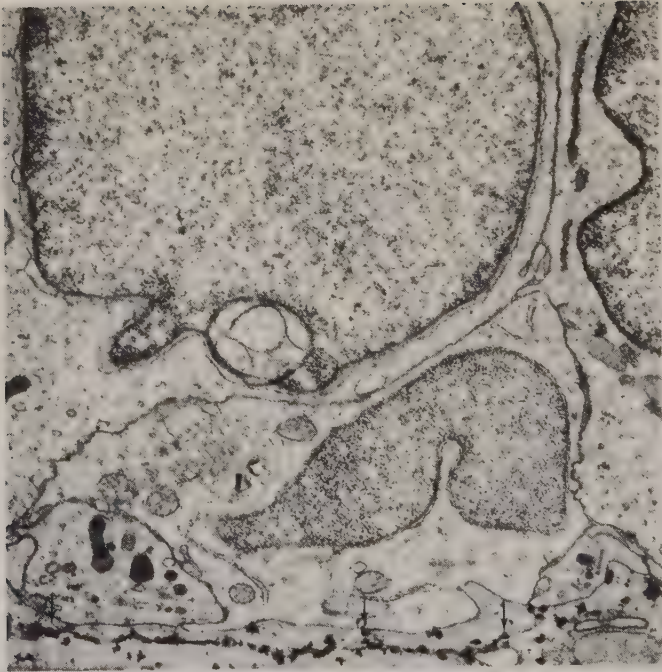


Abb. 22. Basalzelle eines kastrierten Tieres. Der Nachweis der membranständigen $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -abhängigen ATPase ist negativ. Lediglich in der Basalmembran finden sich unspezifische Präzipitate (Pfeile).
Vergr. 18 100 x .

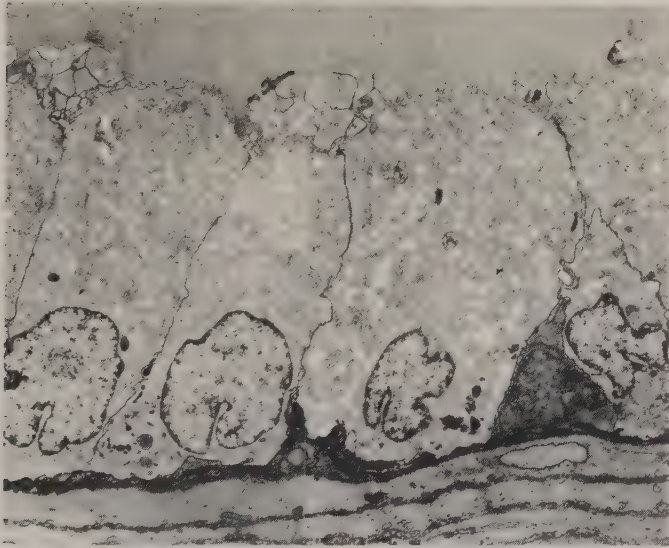


Abb. 23. Feinstruktur des Epithels der dorsalen Prostata nach dreiwöchiger Behandlung mit Lisurid. Die Zellen sind geschrumpft, die Kerne kondensiert und die apikalen Sekretblasen zu Clustern zusammengelagert. Vergr. 4 000 x .

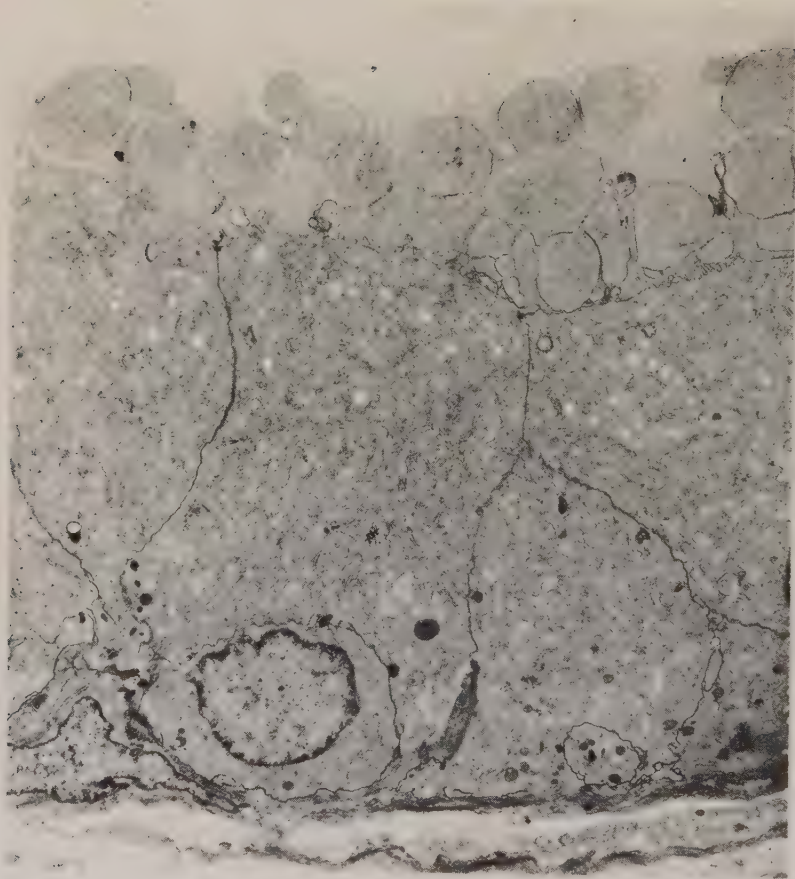


Abb. 24. Zustand nach dreiwöchiger Behandlung mit Lisurid.
Relative Vermehrung der kondensierenden Vakuolen
und der homogenen apikalen Sekretblasen.
Vergr. 7 500 x .

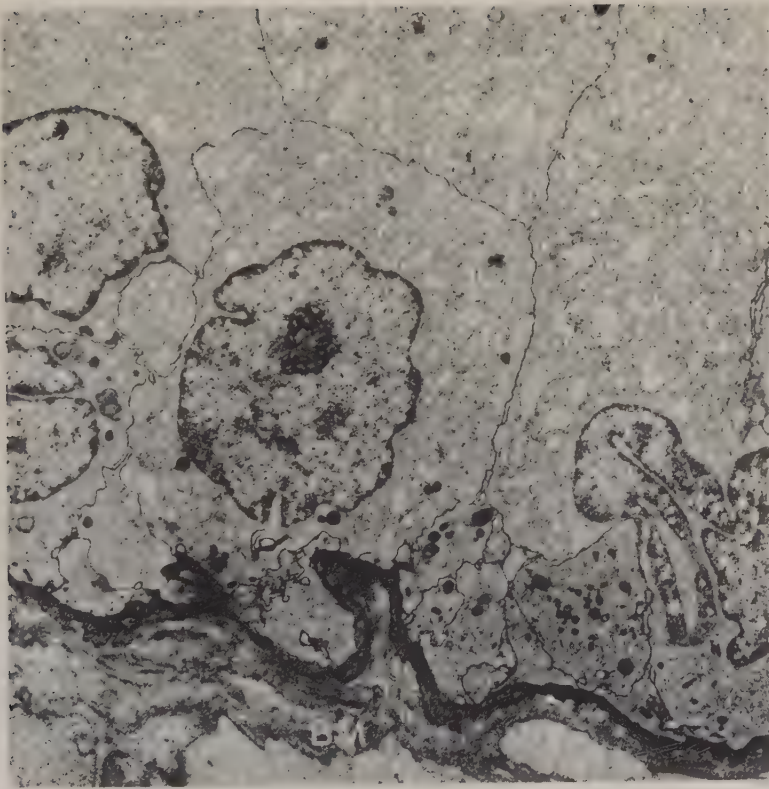


Abb. 25. Zellbasis des Prostataepithels nach dreiwöchiger Lisurid-Behandlung. Die starke Schrumpfung des Epithels wird an der stark aufgefalteten Basalmembran (BM), den gezackten Zellkonturen und den kondensierten und gelappten Zellkernen deutlich. Vergr. 17 100 x .

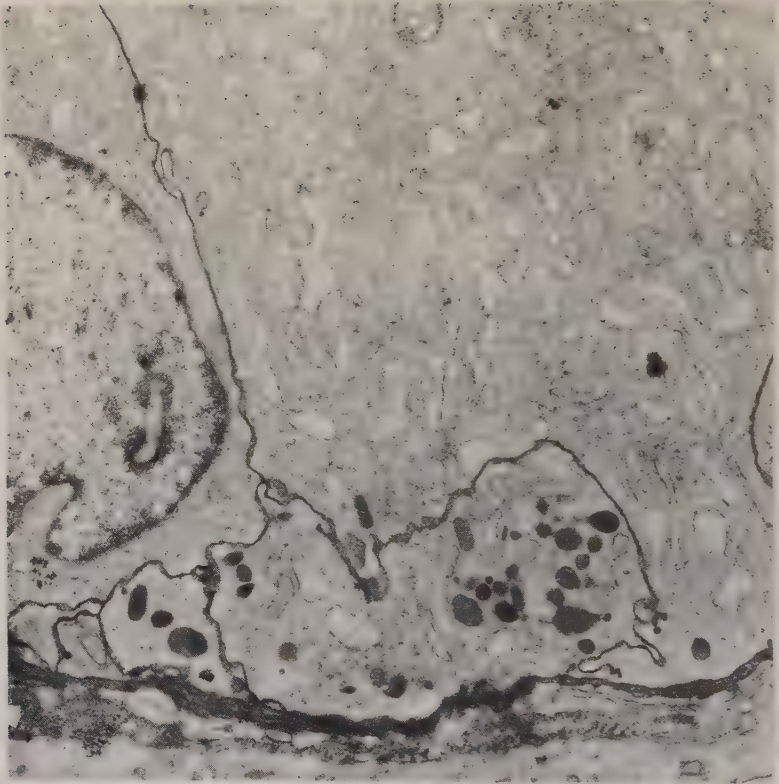


Abb. 26. Kleine Lysosomen an der Basis einer Hauptzelle.
Die Basalzellen sind weitgehend zurückgebildet.
Vergr. 28 200 x .

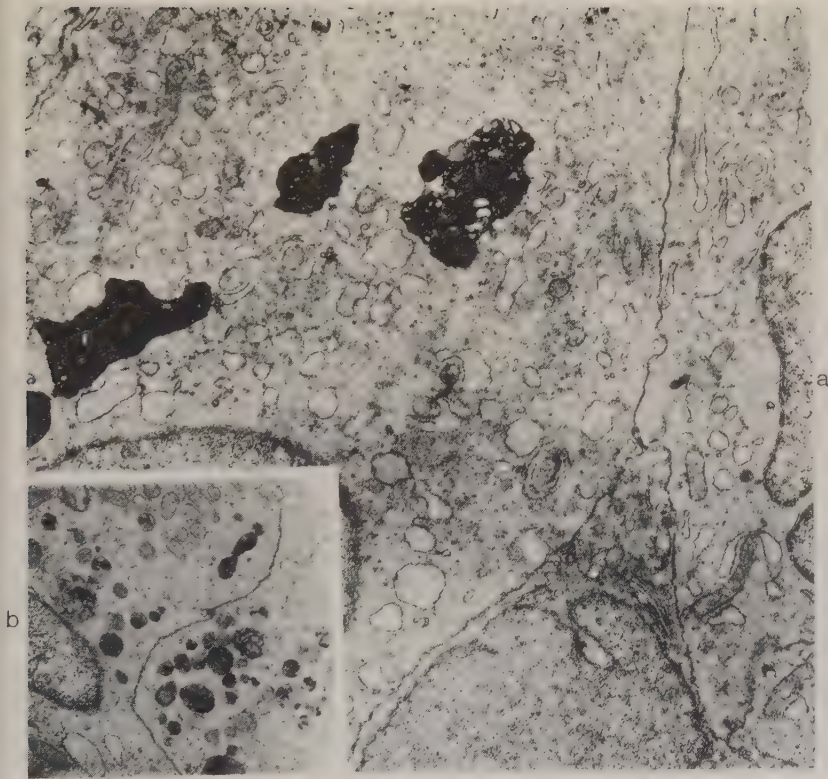


Abb. 27a. Große Sekundärlysosomen mit starker Aktivität der sauren Phosphatase.

b. Große Primär- und Telolysosomen mit unterschiedlicher Aktivität der sauren Phosphatase.

Vergr. a. 14 100 x ; b. 7 000 x .

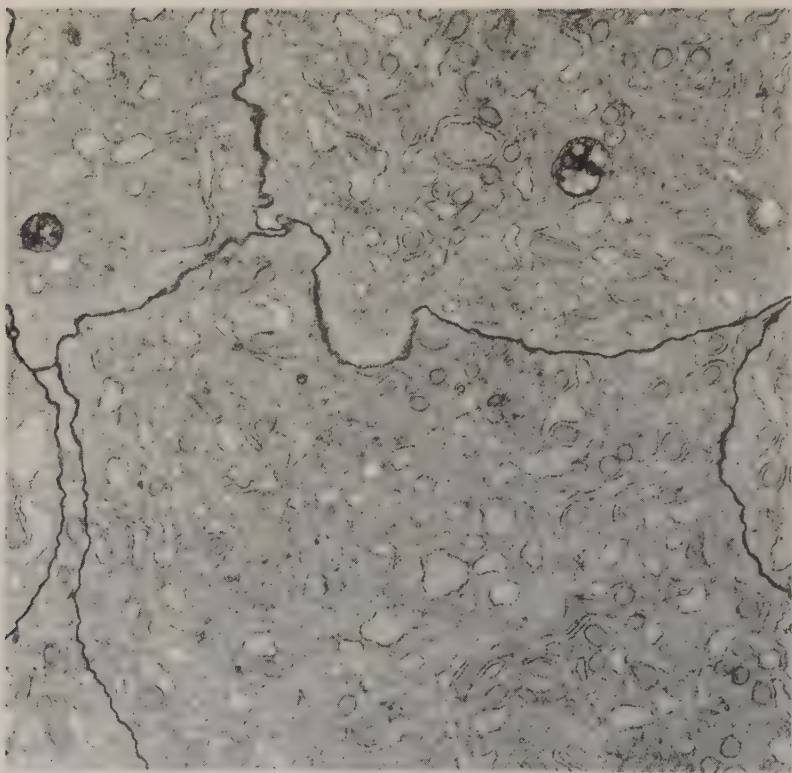


Abb. 28. Flachschnitt durch mehrere Hauptzellen. Die Zellgrenzen haben ein leicht gekräuselteres Aussehen. Das raue endoplasmatische Retikulum ist mengenmäßig reduziert und häufig kollabiert.
Vergr. 13 800 x .

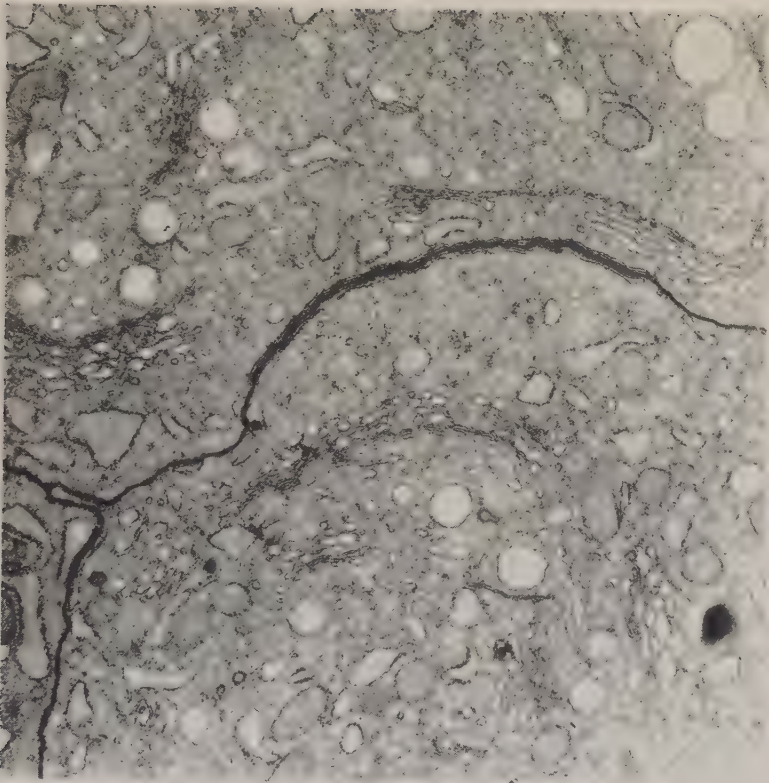


Abb. 29. Zellwandständige Ergastoplasmacisternen in Höhe des Golgi-Apparates. Die Ergastoplasamembranen sind extrem eng gestellt und frei von Ribosomen. Der Golgi-Apparat ist kollabiert. Die Zahl der Golgi-Vesikel ist reduziert, die der kondensierenden Vakuolen vermehrt.
Vergr. 25 800 x .

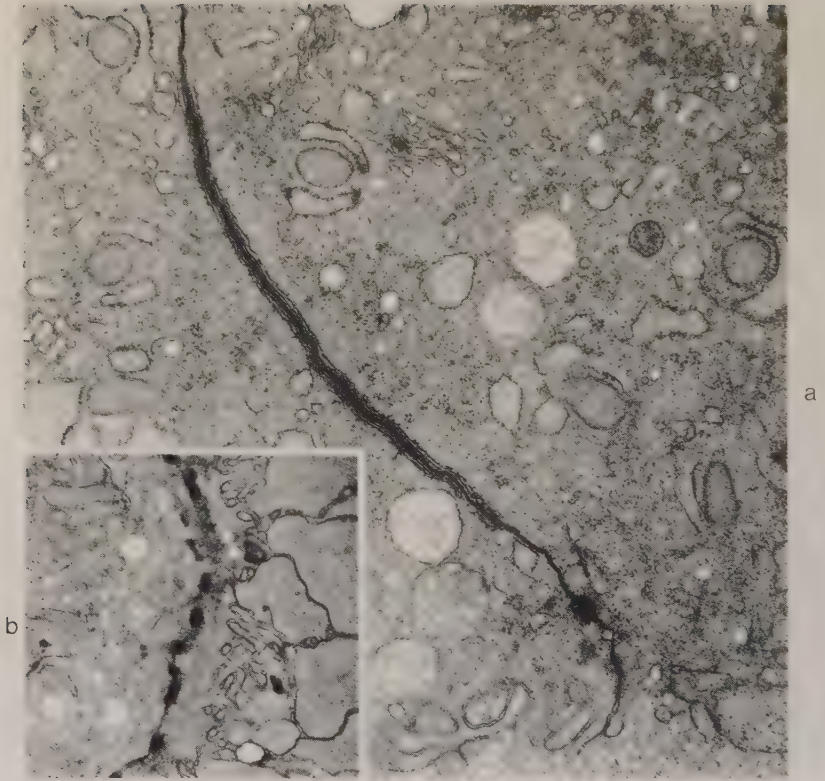


Abb. 30a. Apikaler Zellpol nach dreiwöchiger Behandlung mit Lisurid. Unmittelbar unter der apikalen tight junction liegt im Querschnitt ein breites Desmosom.
b. Im Flachschnitt erkennt man, daß sich ganze Serien von Desmosomen ausgebildet haben.
Vergr. a. 33 300 x ; b. 21 700 x .

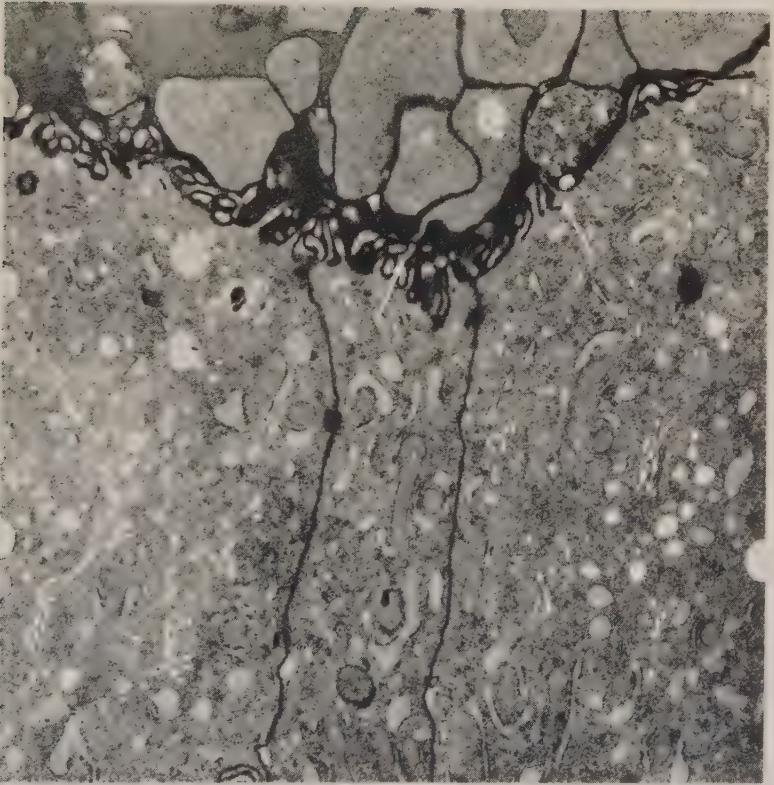


Abb. 71. Nach dreiwöchiger Lisurid-Behandlung ist die Zahl der apikalen Protrusionen relativ vermehrt. Sie sind jedoch nicht mehr prall gefüllt, sondern bestehen aus unregelmäßig konturierten, schlaffen Membransäcken, die einen homogenen Inhalt umschließen. Sehr häufig ist nun die Verbindung zwischen Sekretblase und Zellapex über Mikrovilli zu erkennen (Pfeile). Vergr. 10 300 x :

VII. Literaturverzeichnis

- ADRION, W.: Ein Beitrag zur Ätiologie der Prostatahypertrophie.
Zieglers Beitr. path. Anat. 70, 179-202 (1922)
- ARAGONA, C., H.G. FRIESEN: Specific prolactin binding sites in the prostate and testis of rats.
Endocrinology 97, 677-684 (1975)
- ARAGONA, C., H.G. BOHNET, H.G. FRIESEN: Localization of prolactin binding in prostate and testis: The role of serum prolactin concentration on the testicular LH receptor.
Acta endocrin. 84, 402-409 (1977)
- ASCHOFF, L.: Über die paraprostatischen Drüsen und ihre Beziehungen zur Prostatahypertrophie.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 33, 19-23 (1922/23)
- AUMÜLLER, G.: Prostate and Seminal Vesicle.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (W. Bargmann, ed.). Teil 6, Bd. VII 2, Heidelberg-Berlin-New York: Springer 1978 (im Druck)
- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
7. Aufl., Stuttgart: Thieme 1977
- BARKEY, R.J., J. SHANI, T. AMIT, D. BARZILAI, D.: Specific binding of prolactin to seminal vesicle, prostate and testicular homogenates of immature, mature and aged rats.
J. Endocrin. 74, 163-173 (1977)
- BARTSCH, G., J. FRICK, H.P. ROHR: Stereology, a new morphological method of study - Prostatic function and disease.
In: Prostatic disease (Marberger, H., H. Haschek, H.K.A. Schirmer, J.A.C. Colston, E. Within, eds.), 123-142, Amsterdam-Oxford: Elsevier Scientific Publ. Comp. 1976

- BIEGER, W., St. PETER, H.F. KERN: Amino acid transport in the rat exocrine pancreas.
I. Transport of neutral amino acids and their utilization in protein synthesis.
Cell Tiss. Res. 180, 31-44 (1977)
- BLOOM, W., D.W. FAWCETT: A textbook of histology.
Tenth edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto 1975
- BOREAU, J.: Les images des voies seminales. Confrontation radio-clinique.
Basel-München-Paris-London-New York-Sidney: Karger 1974
- BRANDES, D.: The fine structure and histochemistry of prostatic glands in relation to sex hormones.
Intern. Rev. Cytol. 20, 207-276 (1966)
- BRANDES, D.: Fine structure and cytochemistry of male sex accessory organs.
In: Male accessory organs - Structure and Function in Mammals (Brandes, D., ed.), 18-114, New York-San Francisco-London: Academic Press 1974
- BRANDES, D., A. PORTELA: The fine structure of the epithelial cells of the mouse prostate.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 7, 505-509 (1960)
- BRANDES, D., D.P. GROTH: The fine structure of the rat prostatic complex.
Exp. Cell Res. 23, 159-175 (1961)
- BRANDES, D., D. KIRCHHEIM, W.W. SCOTT: Ultrastructure of the human prostate: Normal and neoplastic.
Lab. Invest. 13, 1541-1560 (1964)
- BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
9. Aufl., Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1977
- CARO, L.G., R.P. VAN TUBERGEN: High resolution autoradiography. I. Methods.
J. Cell Biol. 15, 173-188 (1962)

- CLARK, M.A., K.J. O'CONNELL, M. EDSON: Scanning electron microscopic studies of control and hypertrophic human prostatic glands.
J. Urol. 110, 558-600 (1973)
- DAHL, E.: The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat. XI. Nuclear alterations of prostatic epithelial cells induced by castration.
Cell Tiss. Res. 171, 285-296 (1976)
- DAHL, E., A. KJAERHEIM, K.J. TVETER: The ultrastructure of the male rat. I. Normal structure.
Z. Zellforsch. 137, 345-359 (1973 a)
- DAHL, E., A. KJAERHEIM: The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat. II. The post-castration involution of the ventral, lateral and the dorsal prostate.
Z. Zellforsch. 144, 167-178 (1973 b)
- DAVIES, B.K., B.J. HUNGUND: Effect of modified membrane vesicles from seminal plasma on the fertilizing capacity of rabbit spermatozoa.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 69, 1004-1010 (1976)
- EBERTH, C.J.: Die männlichen Geschlechtsorgane.
Handbuch der Anatomie des Menschen (v. Bardeleben, ed). VII, 2. Teil, Abt. 2, Kap. X: Die Prostata, S. 140-163.
Jena: Fischer 1904
- v. EBNER: Männliche Geschlechtsorgane.
In: A. Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl., Bd. 3, S. 402-505. Leipzig: Engelmann 1902
- ERNST, St.A.: Transport ATPase cytochemistry: Ultrastructural localization of potassium-dependent and potassium-independent phosphatase activities in rat kidney cortex.
J. Cell Biol. 66, 586-608 (1975)
- FAWCETT, D.W.: Ultrastructure and function of the Sertoli cell.
In: Handbook of Physiology (S.R. Geiger, ed.). Sect. 7 American Physiological Society, Washington 1975

- FEENEY, L., S.L. WISSIG: A biochemical and radioautographic analysis of protein secretion by thyroid lobes incubated in vitro.
J. Cell Biol. 53, 510-522 (1972)
- FERNER, H., Ch. ZAKI: Mikroskopische Anatomie des Hodens und der ableitenden Samenwege.
In: Handbuch der Urologie (C.E. Alken, V.W. Dix, W.E. Goodwin, E. Wildbolz, eds.), Bd. I, 410-475.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- FISHER, E.R., W. JEFFREY: Ultrastructure of human normal and neoplastic prostate.
Amer. J. clin. Path. 44, 119-134 (1965)
- FISHER, E.R., J.C. SIERACKI: Ultrastructure of human normal and neoplastic prostate.
Pathology Annual (Lond.) 5, 1-26 (1970)
- FLICKINGER, Ch.: Protein secretion in the rat ventral prostate and the relation of Golgi vesicles, cisternae and vacuoles, as studied by electron microscope radioautography.
Anat. Rec. 180, 427-448 (1974)
- FLICKINGER, Ch., D.W. FAWCETT: The junctional specializations of Sertoli cells in the seminiferous epithelium.
Anat. Rec. 158, 207-222 (1967)
- FORSSMANN, W.G., G. SIEGRIST, L. ORCI, L. GIRARDIER, R. PICTET et Ch. ROUILLER: Fixation par perfusion. Essai de generalisation.
J. Microsc. 6, 279-296 (1967)
- FRANKS, L.M., A.A. BARTON: The effects of testosterone on the ultrastructure of the mouse prostate in vivo and in organ cultures.
Exp. Cell Res. 19, 35-50 (1960)
- GRÄF, K.-J., F. NEUMANN, R. HOROWSKI: Effect of the ergot derivative lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats.
Endocrinology 98, 598-605 (1976)

- GRASSO, R.: La secreción de la glándula prostática y su importancia en la formación de los cuerpos amiláceos.
Arch. Soc. Biol. Montevideo 20, 159-182 (1953)
- HANLIN, M.L., A.P. YOUNT: Prolactin binding in the rat ventral prostate.
Endocrin. Res. Comm. 2, 489-502 (1975)
- HARBITZ, T.B.: Organ culture of benign nodular hyperplasia of human prostate in chemically defined medium.
Scand. J. Urol. Nephrol. 7, 6-13 (1973)
- HARPER, M.E., V. DANUTRA, J.A. CHANDLER, K. GRIFFITHS:
The effect of 2-bromo- α -ergocryptine (CB 154) administration on the hormon levels, organ weights, prostatic morphology and zinc concentrations in the male rat.
Acta endocrin. 83, 211-224 (1976)
- HAYEK, H.v.: Die Muskulatur des Beckenbodens (279-288).
Das Bindegewebe und die glatte Muskulatur des Beckenbodens (289-313).
Die Harnröhre des Mannes, Urethra masculina (324-342).
In: Handbuch der Urologie (C. Alken et al., eds.),
Bd. 1, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- HELMINEN, H.J., J.L.E. ERICSSON: On the mechanism of lysosomal enzyme secretion. Electron microscopic and histochemical studies on the epithelial cells of the rat's ventral prostate lobe.
J. Ultrastruct. Res. 33, 528-549 (1970)
- ITO, S., M.J. KARNOVSKY: Formaldehyde-glutaraldehyde fixatives containing trinitro compounds.
J. Cell Biol. 39, 168 a-169 a (1968)
- JAHN, K., G. LEUTERT, W. ROTZSCH: Altersabhängige morphologische und biochemische Untersuchungen der menschlichen Prostata.
Z. Alternsforsch. 23, 323-335 (1970/71)
- JAHN, K., G. LEUTERT: Über morphometrische Untersuchungen der Prostatasteine des Menschen in Abhängigkeit vom Alter.
Anat. Anz. 129, 149-157 (1971)

- JAMIESON, J., G.E. PALADE: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex.
J. Cell Biol. 34, 577-596 (1967 a)
- JAMIESON, J., G.E. PALADE: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules.
J. Cell Biol. 34, 597-615 (1967 b)
- KASTENDIECK, H.: Ultrastrukturpathologie der menschlichen Prostata-drüse: Cyto- und Histomorphogenese von Atrophie, Hyperplasie, Metaplasie, Dysplasie und Carcinom.
Veröffentl. aus der Pathologie, H. 106, Stuttgart-New York: Fischer 1977
- KIRCHHEIM, D., R.L. BACON: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der normalen Prostata, der Prostatahypertrophie und des Prostatacarcinoms.
Urologe 5, 292-305 (1968)
- KIRCHHEIM, D., R.L. BACON: Ultrastructural studies of carcinoma of the human prostate gland.
Invest. Urol. 6, 611-630 (1969)
- KIRCHHEIM, D., D. BRANDES, R.L. BACON: Fine structure and cytochemistry of human prostatic carcinoma.
In: Male Accessory Sex Organs - Structure and Function in Mammals (Brandes, D., ed.), 397-424, New York-San Francisco-London: Academic Press 1974
- KOENIG, H., Ch. HUGHES: Cytological observations on the mechanism of secretion in the rat ventral prostate and seminal vesicle. Secretagogue effects of testosterone and pilocarpine.
J. Cell Biol. 220 a (1974)
- KOENIG, H., R. KNIGHT, R. NAYYAR, Ch. HUGHES: Testosterone-induced changes in lysosomes of rat ventral prostate and seminal vesicle.
J. Cell Biol. 67, 220 a (1975)

- KOENIG, H., Ch.Y. LU, R. BAKAY: Testosterone and 6-N, 2'-O-dibutyryl-adenosine 3' : 5'-cyclic monophosphate stimulate protein and lysosomal enzyme secretion in rat seminal vesicle.
Biochem. J. 158, 543-547 (1976)
- LANGERHANS, P.: Über die accessorischen Drüsen der Geschlechtsorgane.
Virchows Arch. path. Anat. 61, 208-228 (1875)
- LEUTERT, G., K. JAHN: Über altersabhängige histologische und histochemische Befunde an der Prostata des Menschen.
Acta histochem. 37, 136-147 (1970)
- LUFT, J.H.: Improvements in epoxy resin embedding methods.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 9, 409-413 (1961)
- MAINWARING, W.I.P.: The Mechanism of Action of Androgens.
(Monographs on Endocrinology, Vol. 10)
New York-Heidelberg-Berlin: Springer 1977
- MANN, T.: The Biochemistry of Semen and of the male Reproductive Tract.
London: Methuen, New York: Wiley 1964
- MAO, P., A. ANGRIST: The fine structure of the basal cell of human prostate.
Labor. Invest. 15, 1768-1782 (1966 a)
- MAO, P., K. NAKAO: Variation of localization of AMPase and ATPase activities at the plasma membrane of human prostatic epithelial cells.
J. Histochem. Cytochem. 14, 203-204 (1966 b)
- MASER, M.D., W.A. SOANES, M.J. GONDER: A possible mechanism for canine prostatic secretion.
J. Urol. 102, 734-740 (1969)
- NICANDER, L., L. PLÖEN, M. LARSSON: Specific apocrine secretion in the anterior lobe of the prostate gland of rabbits.
Cell Tiss. Res. 151, 69-77 (1974)
- NICANDER, L., M. MALMQUIST: Ultrastructural observations suggesting merocrine secretion in the initial segment of the mammalian epididymis.
Cell Tiss. Res. 184, 487-490 (1977)

- PALADE, G.: Intracellular aspects of the process of protein synthesis.
Science 189, 347-358 (1975)
- PLÖEN, L., L. NICANDER: Fine structure of apocrine secretion in the anterior lobe of the prostate gland in rabbits. Proc. 9. Congr. Nord. Soc. Cell Biology (F. Bierring, ed.), 11-16, Odense: Odense University Press 1976
- REYNOLDS, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy.
J. Cell Biol. 17, 208-212 (1963)
- RÖHLICH, K.: Über die Prostatasekretion.
Z. mikr.-anat. Forsch. 43, 451-465 (1938)
- SINHA, A.A.: Fine structure and autoradiographic studies on human prostatic carcinoma.
Anat. Rec. 172, 407 (abstr.) (1972)
- SINHA, A.A., C.E. BLACKARD: Ultrastructure of prostatic benign hyperplasia and carcinoma.
Urology 2, 114-120 (1973)
- SINHA, A.A., M.D. BENTLEY, C.E. BLACKARD: Freeze-fracture observations on membranes and junctions in human prostatic carcinoma and benign hypertrophy.
Cancer 40, 1182-1189 (1977)
- SINOWATZ, F., J.A. CHANDLER, C.G. PIERREPOINT: Ultrastructural studies on the effect of testosterone and 5 α -androsterane-3 α , 17 α -diol on the canine prostate cultured in vitro.
J. Ultrastruct. Res. 60, 1-11 (1977)
- STEERE, R.L.: Preparation of high-resolution freeze-etch, freeze-fracture, frozen surface and freeze-dried replicas in a single freeze-etch module, and the use of stereo electron microscopy to obtain maximum information from them.
In: Freeze-etching techniques and applications (E.L. Benedetti and P. Favard, eds.). Paris 1973

STIEVE, H.: Männliche Genitalorgane.

In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (W. v. Möllendorff, ed.). Bd. VII, Teil 2, 1-399. Berlin: Springer 1930

STILLING, H.: Beobachtungen über die Funktion der Prostata und über die Entstehung der prostatistischen Konkreme. Virchows Arch. path. Anat. 98, 1-21 (1884)

TAKAYASU, H., K. OKADA: An electron microscopic study of prostatic cancer cells after castration. Invest. Urol. 5, 126-133 (1967)

TONER, P.G., A.H. BAILLIE: Biochemical, histochemical and ultrastructural changes in the mouse seminal vesicle after castration. J. Anat. 100, 173-188 (1966)

VÖGTLE, R., G. AUMÜLLER: Zur Proteinsekretion der Bläschendrüse der Ratte. Verh. Anat. Ges. 71, 571-573 (1977)

WROBEL, K.-H.: Zur Morphologie der Ductuli efferentes des Bullen. Z. Zellforsch. 135, 129-148 (1972)

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. G. Aumüller für die Überlassung des Themas, seine stete Unterstützung und Beratung während der gesamten Arbeit, sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. G. Petry als Direktor des Anatomischen Instituts der Philipps-Universität Marburg danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Für die Übernahme des Correferates bin ich Herrn Professor Dr. H. F. Kern zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. Adler danke ich für die Anfertigung der Gefrier-ätzpräparate und Mithilfe bei deren Beurteilung.

Weiterhin danke ich den Damen G. Hoffbauer, R. Korff, A. Plog, H. Schneider und G. Stiller für die Hilfe bei technischen Fragen und Problemen.

Lebenslauf

Am 29.12.1948 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ladislaus Braisz und seiner Ehefrau Emilie, geb. Schewela in Frauenholz/Landau a. d. Isar geboren. 1950 erfolgte die Übersiedlung nach Nordenbeck/Waldeck und später nach Ober-Ense/Waldeck.

Nach fünfjährigem Volksschulbesuch in Nordenbeck trat ich 1960 in die Alte Landesschule in Korbach ein, wo ich am 21.6.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1968/69 an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn, wo ich im Sommer 1969 das Vorphysikum und im Sommer 1971 das Physikum absolvierte. Am 14.2.1975 bestand ich das Medizinische Staatsexamen in Marburg.

Nach Ableistung der einjährigen Medizinalassistentenzeit auf der chirurgischen und inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses in Korbach bin ich seit dem 31.3.1976 approbierter Arzt. Von April 1976 bis Juli 1977 war ich als chirurgischer Assistenzarzt am Stadtkrankenhaus in Korbach beschäftigt. Seit Oktober 1977 bin ich wissenschaftlicher Assistent am Anatomischen Institut der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn, wo ich unter anderem als Kursassistent im Präparierkurs sowie an der Anfertigung meiner Dissertation arbeitete, und gedenke in Kürze meine Facharztweiterbildung zum Facharzt für Urologie im Stadtkrankenhaus in Bad Wildungen fortzusetzen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg an der Lahn
waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Barthelmai, Bommer, Buchholz, Daume,
Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Eißner, Engelhardt,
Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul,
Grundner, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Hennessen, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort,
Jakob, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Knauff,
Koecke, Koransky, Kühnel, Linneweh, Mann, Mannheim,
Maroske, Martini, Massarat, Müller, H., Nesswetha,
Niemeyer, Petry, Portig, Pots, Reim, Riecken, Rodeck,
Rohen, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-
Moormann, Seidel, Siegert, Sodomann, Solcher, Straub,
Strohmeyer, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Willenbockel.

